

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

**Echokardiographische Referenzwerte für die Simpson-  
Scheibchensummations-Methode beim Hund**

von Antonia Edith Maria Schüttpelz

aus Bremen

München 2017

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Innere Medizin der kleinen Haustiere und Heimtiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Priv.-Doz. Dr. Gerhard Wess

**Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Dekan:** Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

**Berichterstatter:** Priv.-Doz. Dr. Gerhard Wess

**Korreferent:** Univ.-Prof. Dr. Walter Hermanns

**Tag der Promotion: 11. Februar 2017**



## INHALTSVERZEICHNIS

<b>I. EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>II. LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>2</b>
<b>1. Echokardiographische Beurteilung .....</b>	<b>2</b>
1.1. Zweidimensionales Bild.....	2
1.1.1. Subjektive Beurteilung.....	2
1.1.2. Messungen im 2D-Bild .....	4
1.2. Doppler.....	5
1.2.1. Kontinuierlicher und gepulster Doppler.....	6
1.2.2. Farbdoppler .....	8
1.3. Motion-Mode .....	10
1.3.1. Messungen des interventrikulären Septums, des linksventrikulären Innendurchmessers sowie der linksventrikulären freien Wand .....	10
1.3.2. Verkürzungsfraction .....	11
1.3.3. E-point to septal separation.....	12
1.3.4. Sphärizitätsindex .....	14
1.4. Volumenmessungen .....	15
1.4.1. Volumenmessungen des linken Ventrikels .....	15
1.4.1.1. Geometrische Methode .....	15
1.4.1.1.1. Volumenmessung nach Teichholz .....	16
1.4.1.2. Planimetrische Methoden.....	17
1.4.1.2.1. Geschoss-Formel.....	17
1.4.1.2.2. Flächen-Längen-Methode .....	18
1.4.1.2.3. Simpson-Scheibchensummations-Methode .....	19
1.4.1.3. Kontrastventrikulographie.....	22
1.4.1.4. Radionuklidventrikulographie.....	22
1.4.1.5. Dreidimensionale Volumenmessungen.....	22
1.4.1.6. Magnetresonanztomographie .....	24
1.4.2. Volumenmessungen des rechten Ventrikels .....	25
<b>2. Veränderte Volumina bei erworbenen Herzerkrankungen.....</b>	<b>25</b>
2.1. Dilatative Kardiomyopathie .....	26
2.1.1. Prävalenz, Ätiologie und Pathophysiologie .....	26
2.1.2. Verlauf und echokardiographische Veränderungen.....	27

2.1.3. Diagnose und Therapieoptionen .....	28
2.2. Mitralklappenendokardiose.....	29
2.2.1. Prävalenz, Ätiologie und Pathophysiologie .....	29
2.2.2. Echokardiographische Veränderungen und Beurteilung .....	30
2.2.3. Diagnose und Therapieoptionen .....	31
<b>3. Veränderte Volumina bei angeborenen Herzerkrankungen .....</b>	<b>32</b>
3.1. Persistierender Ductus Arteriosus Botalli .....	32
3.2. Ventrikelseptumdefekt .....	32
<b>4. Allometrische Skalierung .....</b>	<b>33</b>
4.1. Grundsätze der allometrischen Skalierung.....	33
4.2. Allometrische Skalierung beim M-Mode.....	34
4.3. Allometrische Skalierung bei der Simpson-Scheibchensummationsmethode...	35
<b>III. MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>36</b>
<b>1. Patienten.....</b>	<b>36</b>
1.1. Einschlusskriterien .....	36
1.2. Allgemeine klinische Untersuchung .....	36
<b>2. Echokardiographische Untersuchung.....</b>	<b>37</b>
2.1. 2D-Bild und Doppleraufnahmen.....	37
2.2. M-Mode.....	37
2.3. Simpson-Scheibchensummations-Methode .....	38
<b>3. Statistische Analyse.....</b>	<b>39</b>
3.1. Intra-Observer-Reliabilität .....	40
3.2. Übereinstimmung der gemessenen Volumina von rechts- und linksparasternalen Aufnahmen.....	40
3.3. Erstellung von Referenzwerten .....	40
<b>IV. ERGEBNISSE.....</b>	<b>42</b>
<b>1. Patienten.....</b>	<b>42</b>
1.1. Studienpopulation .....	42
<b>2. Simpson-Scheibchensummations-Methode .....</b>	<b>46</b>
2.1. Intra-Observer-Reliabilität .....	46
2.2. Übereinstimmung der gemessenen Volumina von rechts- und linksparasternalen Aufnahmen.....	46

---

2.3. Referenzwerte .....	48
<b>V. DISKUSSION.....</b>	<b>56</b>
1.1.1. Erstellung von Referenzintervallen der Simpson-Scheibchensummutations-Methode .....	56
1.2. Erhebung der Daten.....	58
1.3. Überprüfung der Daten .....	59
1.4. Reproduzierbarkeit der Daten .....	60
1.5. Erstellen eines Referenzbereiches.....	61
1.6. Limitationen .....	65
1.7. Aussichten .....	66
<b>VI. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>67</b>
<b>VII. SUMMARY.....</b>	<b>69</b>
<b>VIII. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>71</b>
<b>IX. ANHANG .....</b>	<b>87</b>
<b>X. DANKSAGUNG .....</b>	<b>92</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
Abb.	Abbildung
ASE	American Society of Echocardiography
ASVCP	American Society for Veterinary Clinical Pathology
BSA	Körperoberfläche (engl. body surface area)
bzw.	beziehungsweise
CF	farbkodierter Doppler (engl. color flow)
CW	kontinuierlicher Doppler (engl. continuous wave)
d	diastolisch
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EPSS	E-point to septal separation
ESV	Endsystolisches Volumen
ESVC	European Society of Veterinary Cardiology
FAC	fractional area change
FCI	Fédération Cynologique Internationale
FS	Verkürzungsfraktion (engl. fractional shortening)
gam	generalisiertes additives Modell
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
iid	unabhängig und identisch verteilt (engl. independent and identically distributed)
IQ	interquartil

IQR	Interquartilsabstand (engl. interquartile range)
IVS	Interventrikuläres Septum
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
LVFW	Linksventrikuläre Freie Wand
LVID	Linksventrikulärer Innerer Diameter
LVL	Linksventrikuläre Länge
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
ME	Mitralklappenendokardiose
MHz	Megahertz
ml	Milliliter
mm	Millimeter
M-Mode	Motion-Mode
MRT	Magnetresonanztomographie
m/s	Meter pro Sekunde
NT-proANP	N-terminales pro atriales natriuretisches Peptid
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus Botalli
PISA	proximal isovelocity surface area
PRF	pulse repetition frequency
PW	gepulster Doppler (engl. pulsed wave)
QUALS	Quality Assurance and Laboratory Standards Committee
RNA	Ribonukleinsäure
s	systolisch
s.	siehe
SI	Sphärizitätsindex
SSSM	Simpson-Scheibchensummations-Methode



Tab.	Tabelle
TAPSE	Trikuspidalklappenannulusbewegung (engl. tricuspid annular plane systolic excursion)
UKC	United Kennel Club
VSD	Ventrikularseptumdefekt
z.B.	zum Beispiel



## I. EINLEITUNG

In der Tiermedizin nimmt die Behandlung von Herzerkrankungen im Praxisalltag mittlerweile einen großen Raum ein. Um die Dimensionen des Herzens einschätzen zu können, wird es mit Ultraschall untersucht und mit Normwerten in Vergleich gebracht. Die in der Tiermedizin größtenteils angewendete Methode zur Vermessung des Herzens ist der Motion-Mode, der aufgrund der punktuellen Messung und den damit verbundenen Interpretationsfehlern in der Humanmedizin nicht mehr empfohlen wird. Die aktuell in der Humanmedizin von der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie (ASE = American Society of Echocardiography) empfohlene Methode (LANG et al., 2005), die Simpson-Scheibchensummations-Methode, kommt in der Tiermedizin hingegen noch nicht flächendeckend zum Einsatz, da es hier bisher, mit wenigen Ausnahmen, an Referenzwerten mangelt.

Für prädisponierte Rassen wie Dobermann, Boxer, Whippet und Saluki sowie der Deutschen Dogge sind bereits Referenzintervalle für diese Methode veröffentlicht worden (WESS et al., 2010b; STEPHENSON et al., 2012; SMETS et al., 2014; SECKERDIECK et al., 2015) und konnten sich hier bereits dem M-Mode als überlegen erweisen, sodass die SSSM inzwischen auch als Goldstandard für die Diagnose der Dilatativen Kardiomyopathie (DCM) beim Hund publiziert (WESS et al., 2010b) wird.

Normwerte für andere Rassen sowie Mischlinge insbesondere prädisponierter Arten, sind aktuell einer Teilstudie von 2009 entnommen, in der keine individuelle Zuordnung erreicht werden konnte, sodass die Referenzwerte hier lediglich in drei Gewichtsgruppen veröffentlicht wurden (GERLACH, 2009).

Das Ziel dieser Studie ist es daher, Referenzwerte für die Simpson-Scheibchensummations-Methode zu erarbeiten, welche sich an jeden Patienten individuell anlegen lassen. Die Diagnose angeborener sowie erworbener Krankheiten soll hierdurch erleichtert und verbessert werden.

## **II. LITERATURÜBERSICHT**

### **1. Echokardiographische Beurteilung**

Die echokardiographische Untersuchung des Herzens findet nicht mehr nur in der Humanmedizin große Beachtung, sondern gilt heute auch in der Tiermedizin als eine standardmäßige Untersuchungsmethode verschiedenster Krankheitsbilder. Nicht invasiv und detailgetreu können Veränderungen im und am Herzen dargestellt werden, sodass die Untersuchung mittels Ultraschall nicht nur zur therapeutischen Kontrolle, sondern zunehmend auch zur möglichen Vorsorge in den Vordergrund rückt. Viele erprobte Methoden aus der Humanmedizin finden auch in der Tiermedizin Anwendung.

#### **1.1. Zweidimensionales Bild**

Das zweidimensionale Bild stellt eine Übersicht der kardialen Strukturen dar und gibt dem Untersucher die Möglichkeit einer subjektiven Beurteilung sowie die Voraussetzung für verschiedene quantitative Messungen (JUNE A. BOON, 2011).

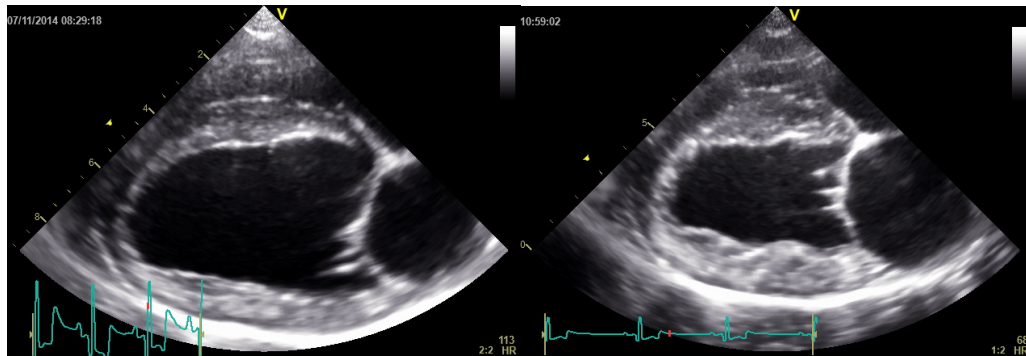
##### **1.1.1. Subjektive Beurteilung**

Das zweidimensionale Bild (2D-Bild) ermöglicht dem echokardiographischen Untersucher unter anderem die subjektive Beurteilung des Herzens. Hierbei können die Kontraktilität sowie das Volumen, insbesondere der linken Kammer, evaluiert werden. Weiterhin erlaubt das 2D-Bild strukturelle Veränderungen des Myokards (z.B. exzentrische und konzentrische Hypertrophie) und des Endokards (degenerative myxomatöse Klappenveränderungen, z.B. bei der Mitralendokardiose (THOMSON & ENRIQUEZ-SARANO, 2001)) darzustellen.

Für die Evaluation der Kontraktilität und des Volumens des linken Ventrikels bieten sich der rechtsparasternale Längs- und Kurzachsenblick sowie der linksapikale Vierkammerblick an (s. Abbildung 1, 2 und 3). Diese Standardanschnitte des Herzens wurden aus der Humanmedizin übernommen und zum Teil modifiziert (THOMAS et al., 1993).

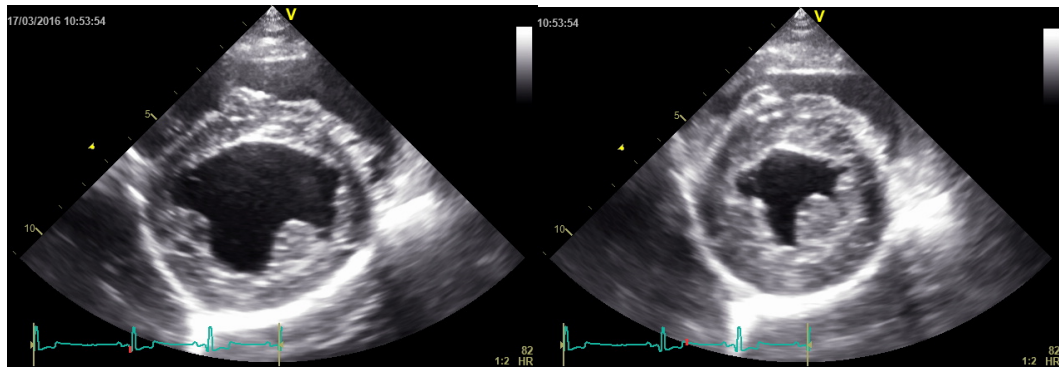
Für eine optimale Darstellung der Strukturen sollte im rechtsparasternalen

Längsachsenblick der Ventrikel waagerecht im Bild liegen und alle 4 Kammern soweit wie möglich ersichtlich sein. Das Verhältnis zwischen der Größe des linken und rechten Ventrikel beträgt im Idealfall ungefähr 3:1, dabei muss hier auf die Form und rassespezifischen Unterschiede in der Anatomie Rücksicht genommen werden. Beide Wände sollten einen einigermaßen geraden Verlauf und eine gute Homogenität des Myokards aufweisen.



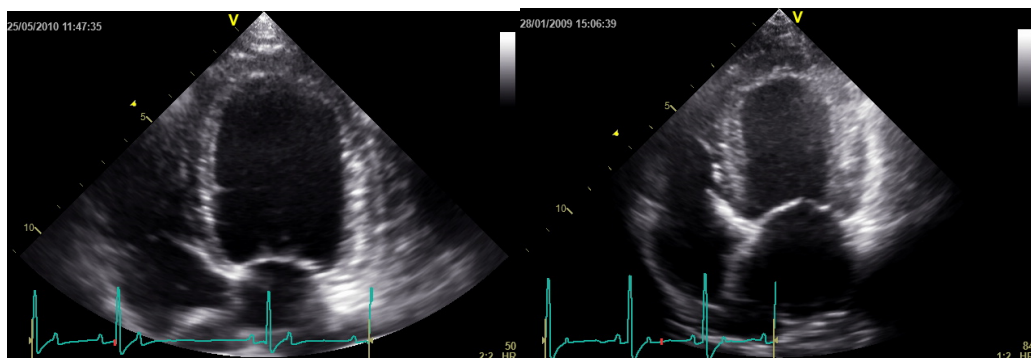
**Abbildung 1:** Zweidimensionaler, rechtsparasternaler Längsachsenblick des Herzens eines gesunden Hundes in der Diastole (links) und in der Systole (rechts)

Die Darstellung der rechtsparasternalen Kurzachse ist ebenfalls zu optimieren, wobei hier der linke Ventrikel die Form eines Pilzes annimmt, der aufrecht im Bild stehen sollte. Die Papillarmuskeln sollten möglichst symmetrisch dargestellt werden und der gesamte Ventrikel eine rundliche Form annehmen (JUNE A. BOON, 2011). Bei der Visualisierung des linksapikalen Vierkammerblicks ist eine weitgehend aufrechte Stellung der beiden Ventrikel einzustellen. Hierbei steht im Bild das Herz „auf dem Kopf“, sodass die Vorhöfe schallkopffern und der Apex schallkopfnah dargestellt werden. Darüber hinaus ist es unabdingbar, auch in Hinblick auf die folgenden Messungen, den Apex vollständig aufzunehmen, um eine Unterschätzung des Ventrikelvolumens zu vermeiden.



**Abbildung 2:** Darstellung des linken Ventrikels in der rechtsparasternalen Kurzachse. Aufnahme eines Herzens von einem gesunden Hund in der Diastole (links) und in der Systole (rechts)

Empfehlungen für optimierte Anschnitte im echokardiographischen Untersuchungsgang sind sowohl in der Human- (HENRY et al., 1980), als auch in der Tiermedizin veröffentlicht (THOMAS et al., 1993).



**Abbildung 3:** Zweidimensionaler linksapikaler Vierkammerblick eines Herzens eines gesunden Hundes in der Diastole (links) und in der Systole (rechts)

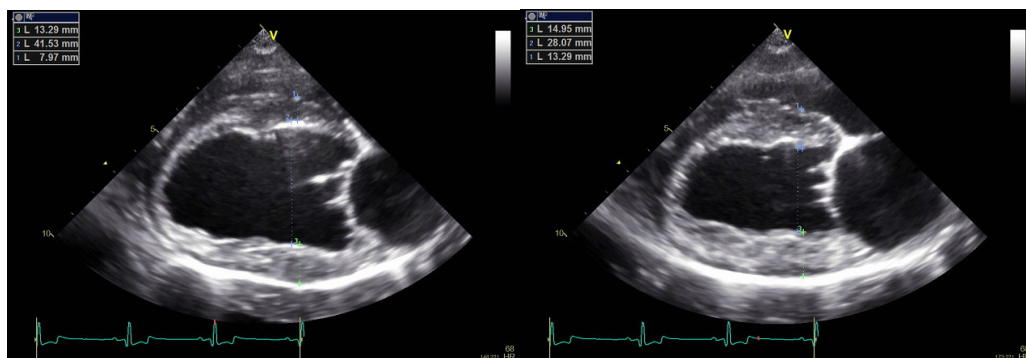
### 1.1.2. Messungen im 2D-Bild

Die vorzugsweise bei der Katze eingesetzten Messungen im 2D-Bild sind eine Möglichkeit der Beurteilung, wenn sich technisch oder qualitativ keine Motion-Mode-Bilder erstellen lassen (JUNE A. BOON, 2011). Da zum Beispiel die unterschiedlichen Formen der Hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) zu einer Fehlinterpretation der Wanddicke führen können, werden die Messungen des interventrikulären Septums, des linksventrikulären Innendurchmessers sowie die der freien Wand im 2D-Bild durchgeführt (KITTLESON & KIENLE, 1998). Hierfür eignet sich sowohl der rechtsparasternale Längsachsenblick als auch der

Kurzachsenblick, wobei die Messlinien hier jeweils orthogonal zum Ventrikel auf Höhe der Chordae tendineae angelegt werden (JUNE A. BOON, 2011).

Auch beim Hund können die Messungen im 2D-Bild durchgeführt werden, hier wird von der trailing-edge-to-leading-edge-Methode Gebrauch gemacht (O'GRADY et al., 1986).

Die Messungen in der Diastole erfolgen am Ende der Diastole, definiert durch das Schließen der Mitralklappe bzw. dann, wenn der Ventrikel seine größtmögliche Ausmaße annimmt. Die Messungen für die systolischen Parameter werden ebenfalls am Ende der Systole durchgeführt, bestimmt durch den Zeitpunkt der Öffnung der Mitralklappe bzw. dann, wenn der Ventrikel die kleinstmögliche Dimension annimmt (s. Abbildung 4). Überprüfen und validieren lassen sich diese Zeitpunkte mit dem Elektrokardiogramm (EKG), wobei hier der Zeitpunkt der Enddiastole mit dem Beginn bzw. Aufschwung der R-Zacke zusammenfällt. Der endsystolische Zeitpunkt ist hingegen am Ende der T-Welle zu erwarten (KITTLESON & KIENLE, 1998; ETTINGER & FELDMAN, 2009; JUNE A. BOON, 2011).



**Abbildung 4:** Messungen im zweidimensionalen Vierkammerblick von rechts parasternal in der Diastole und in der Systole am Herzen eines gesunden Hundes

## 1.2. Doppler

Dopplerechokardiographie ist eine nicht invasive Ultraschalltechnik, die einzigartige hämodynamische Informationen liefert, die ohne invasive Verfahren sonst nicht darstellbar wären. Das nach dem Österreicher Christian A. Doppler benannte Doppler Prinzip beruht darauf, dass sich die Frequenz der Schallwellen eines sich bewegenden Objekts wie zum Beispiel von roten Blutkörperchen,

verändert (QUÍÑONES et al., 2002; JUNE A. BOON, 2011). Diese Veränderung wird Doppler-Shift genannt und variiert mit der Geschwindigkeit der roten Blutkörperchen, während seine Polarität die Flussrichtung wiedergibt. Die Doppler-Gleichung

$$\Delta F = \frac{V \times 2F_0 \times \cos \theta}{c}$$

besagt, dass der Doppler-Shift ( $\Delta F$ ) proportional zur Flussgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen ( $V$ ), der Frequenz des Schallkopfs ( $F_0$ ) wie auch des Kosinus des Einfallwinkels ( $\theta$ ) ist (QUÍÑONES et al., 2002). Um die Strömungsgeschwindigkeit bestimmen zu können und Winkelfehler zu vermeiden, die zur Unterschätzung der Geschwindigkeit führen (JUNE A. BOON, 2011), sollten die Blutflussrichtung und die Schallwellen in einer Linie verlaufen.

Die in dieser Arbeit erläuterten Doppler-Verfahren umfassen folgende 3 Modalitäten: den gepulsten Doppler (pulsed wave Doppler = PW), den kontinuierlichen Doppler (continuous wave Doppler = CW) sowie den farbkodierten Doppler (color flow Doppler = CF).

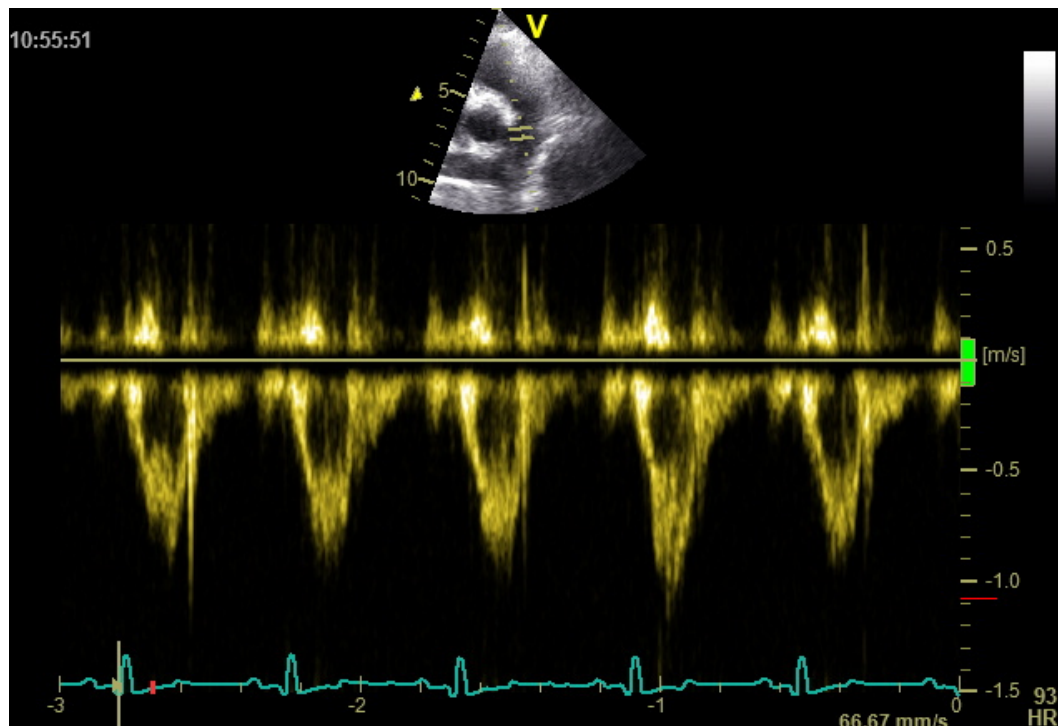
### 1.2.1. Kontinuierlicher und gepulster Doppler

Die zu den Spektraldopplerverfahren zählenden Methoden des kontinuierlichen und des gepulsten Dopplers geben die Geschwindigkeit des Blutstroms wieder. Sie werden mit der Geschwindigkeit des Blutstroms auf der x-Achse (m/s) sowie der Zeit auf der y-Achse dargestellt (KITTELESON & KIENLE, 1998). Blutfluss, der dem Schallkopf entgegen strömt, reflektiert mehr Schallwellen als ausgesendet wurden, sodass er oberhalb der Nulllinie dargestellt wird. Blutfluss, der vom Schallkopf weg fließt, reflektiert weniger Schallwellen als ausgesendet wurden, sodass er unterhalb dieser Linie dargestellt wird (KITTELESON & KIENLE, 1998; JUNE A. BOON, 2011).

Der gepulste Doppler (PW) misst die Blutflussgeschwindigkeit an der mit dem Cursor markierten Stelle (QUÍÑONES et al., 2002), indem er mit einem einzigen Kristall erneute Signale immer nur dann aussenden kann, wenn die reflektierten Wellen wieder eingetroffen sind (JUNE A. BOON, 2011) (s. Abbildung 5). Diese Signalanzahl wird durch die Pulsrepetitionsrate (pulse repetition frequency =



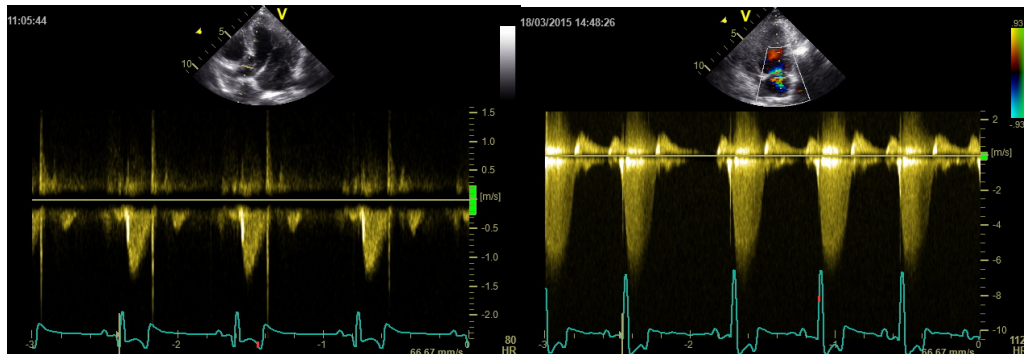
PRF) wiedergegeben. Messungen des PW-Dopplers sind durch das sog. Aliasing-Phänomen limitiert. Hierbei überschreitet die Signalanzahl (PRF) den messbaren Bereich (Nyquist Limit) und eine einwandfreie Messung ist häufig auf den normalphysiologischen Bereich begrenzt (KITTLESON & KIENLE, 1998; QUIÑONES et al., 2002).



**Abbildung 5:** Aufnahme eines gepulsten Dopplers über der Pulmonalklappe in einem gesunden Hundeherz

Der kontinuierliche Doppler (CW) arbeitet mit 2 Kristallen, sodass er, wie der Name schon impliziert, kontinuierlich Schallwellen aussendet und sie gleichzeitig empfängt. Frequenzveränderungen werden somit auf der gesamten Länge des Ultraschallstrahls gemessen (JUNE A. BOON, 2011) (s. Abbildung 7). Dies führt dazu, dass wesentlich höhere Blutflussgeschwindigkeiten aufgenommen werden können, der Ursprung dieser jedoch nicht immer eindeutig nachzuvollziehen ist (KITTLESON & KIENLE, 1998; QUIÑONES et al., 2002). Gemeinsam verhalten sich der PW- und der CW-Doppler komplementär, sodass ein optimaler Untersuchungsgang den Einsatz beider Modalitäten fordert, um im Falle eines abnormalen Blutflusses dessen Ursprung, die Qualität sowie die maximale Geschwindigkeit erheben zu können. Weiterhin lässt sich der Druckunterschied

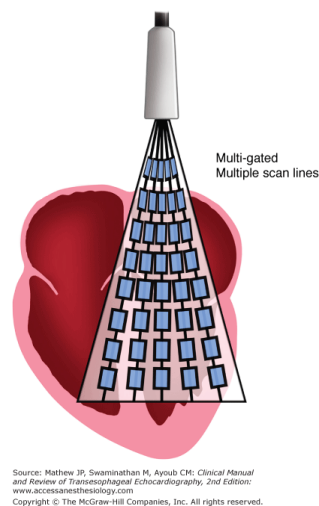
zwischen den betreffenden Kammern bzw. Gefäßen mithilfe der Bernoulli Gleichung berechnen (KITTLESON & KIENTLE, 1998).



**Abbildung 6:** Darstellung eines kontinuierlichen Dopplers bei einem gesunden Hund im linksapikalen Vierkammerblick über der Aortenklappe (links) und bei einem Hund mit Mitralklappeninsuffizienz im linksapikalen Vierkammerblick über der Mitralklappe (rechts)

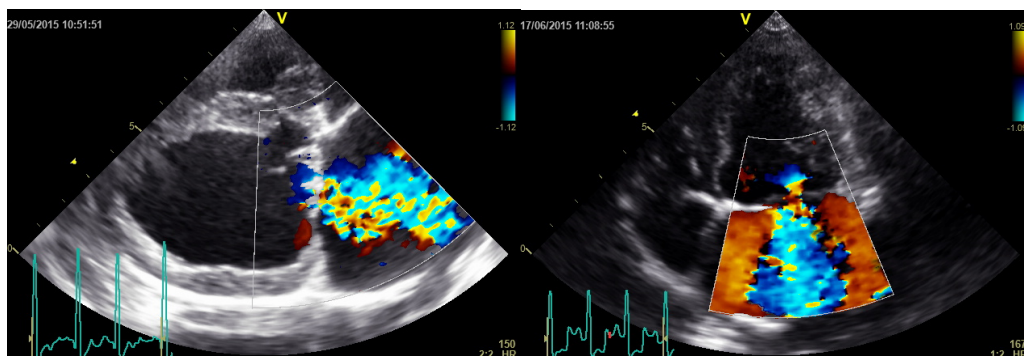
### 1.2.2. Farbdoppler

Die Technologie des Farbdopplers basiert auf der des PW-Dopplers, indem farbkodierte Bilder des Blutflusses über das 2D-Bild gelegt werden. Hierfür wird nicht der Blutfluss entlang einer einzigen Linie, sondern mehrere Anschnitte so lange gemessen und aneinander gefügt, bis das ausgewählte Segment mit Farbe gefüllt ist. Jeder dieser Regionen sendet Informationen über die Frequenzveränderungen zurück an einen Prozessor, der die durchschnittliche Geschwindigkeit, Richtung und Lokalität der roten Blutkörperchen berechnet (QUÍÑONES et al., 2002; JUNE A. BOON, 2011) (s. Abbildung 7). Die farbliche Darstellung des Flusses richtet sich nach der Flussrichtung: fließt das Blut laminar auf den Schallkopf zu, wird es in roter Farbe angezeigt, fließt es vom Schallkopf weg, wird es in blauer Farbe abgebildet. Kommt es zu Turbulenzen im Blutfluss, wird dieser je nach Fließgeschwindigkeit in abweichenden Farbnuancen – hellere Farben, Gelb- oder je nach Einstellung Grüntöne – dargestellt (KITTLESON & KIENTLE, 1998; JUNE A. BOON, 2011). Beim Farbdopplerverfahren kann es wie beim PW-Doppler zu dem bereits weiter oben beschriebenen Aliasing-Phänomen kommen. Dieses tritt hier unter anderem auch bei niedrigen Blutflussgeschwindigkeiten auf und lässt sich somit auch bei normalem Blutfluss beobachten (KITTLESON & KIENTLE, 1998; JUNE A. BOON, 2011).



**Abbildung 7:** Diagramm von multiplen Dopplersegmenten, die zusammengesetzt ein Farbbild ergeben (MATHEW et al., 2010)

Der optimale Einsatz des Farbdopplers erfolgt mit einem auf den zu untersuchenden Bereich eingestellten Fenster, um eine möglichst hohe Bildqualität zu erreichen. Um die Mitralklappe und die Trikuspidalklappe beurteilen zu können, empfiehlt sich die Darstellung im linksapikalen Vier- bzw. Fünfkammerblick (s. Abbildung 8). Für die Beurteilung der Pulmonalklappe sind ein rechtsparasternal, modifizierter Kurzachsenblick auf Höhe der Herzbasis sowie der linkskraniale Blick mit Fokus auf die Pulmonalarterie ratsam. Die Aorta wird bestmöglich im linksapikalen Fünfkammerblick auf etwaige Flussturbulenzen untersucht (JUNE A. BOON, 2011).



**Abbildung 8:** Farbdoppleraufnahme einer Mitralklappeninsuffizienz im rechtsparasternalen Längsachsenblick (links) sowie im linksapikalen Vierkammerblick (rechts). Die Farbanteile in gelb und hellblau stellen hierbei die Verwirbelung des Rückflusses dar.

### **1.3. Motion-Mode**

Der Motion-Mode (M-Mode) bietet die Möglichkeit eine bestimmte Stelle des Herzens und dessen Bewegungen gegen die Zeit zu beurteilen.

Der Cursor wird hierbei perpendicular zu dem zu untersuchenden Bereich angelegt, sodass nur die vom ihm erfassten Strukturen (vertikale Ebene) entlang der Zeit (horizontale Ebene) in einem 2D-Bild abgebildet sind (JUNE A. BOON, 2011). Im Folgenden werden nur die für die Beurteilung der Kammerdimensionen benötigten Messungen erörtert.

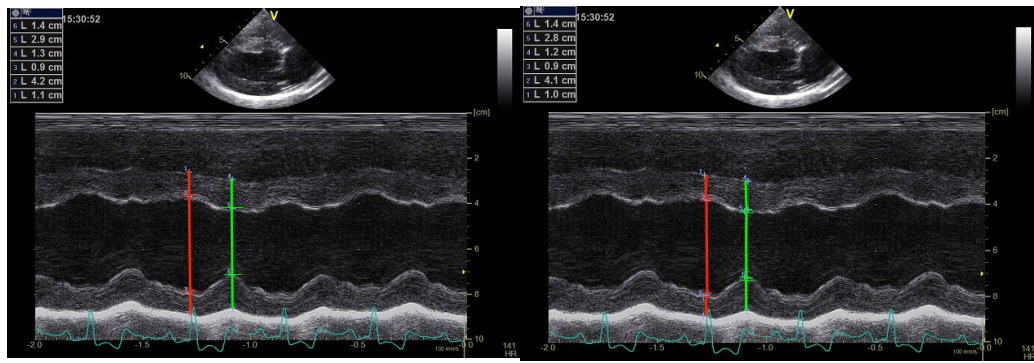
#### **1.3.1. Messungen des interventrikulären Septums, des linksventrikulären Innendurchmessers sowie der linksventrikulären freien Wand**

Hier wird sowohl in der linksparasternalen Längs- als auch in der Kurzachse der Cursor des M-Modes orthogonal zum Septum sowie zur freien Wand des linken Ventrikels angelegt. Zu beachten ist dabei vor allem ein exakt rechter Winkel, da man sonst die Ventrikeldimensionen über- bzw. unterschätzen kann. Eine weitere Bildanpassungsmodalität bietet die Durchlaufgeschwindigkeit (JUNE A. BOON, 2011).

Die hierbei entstandene Aufnahme zeigt also die phasische Bewegung des Septums und der freien Wand, sowohl in der Diastole als auch in der Systole. Anhand des mitlaufenden EKGs kann der Diameter der enddiastolischen (Linksventrikulärer Innerer Diameter in der Diastole = LVIDd) und der endsystolischen (Linksventrikulärer Diameter in der Systole = LVIDs) Phase des Herzens bestimmt werden (FEIGENBAUM et al., 1972), mit deren Hilfe man Auskunft über etwaige Volumenüberladung oder systolische Funktionsstörungen erhält. Außerdem lassen sich die Wandstärken des interventrikulären Septums sowie der linksventrikulären freien Wand beurteilen.

Bei einer früher empfohlenen Methode legte man die Messpunkte jeweils am oberen endokardialen Rand des Messbereichs bis zum oberen endokardialen Rand des sich anschließenden Messbereichs an (leading-edge-to-leading-edge Methode) (FEIGENBAUM et al.). Neue Empfehlungen verweisen auf die höhere Bildqualität und die damit einhergehende exaktere Methode der inner-edge-to-inner-edge Methode, bei der jeweils die inneren Ränder des zu messenden Bereichs mit den Messpunkten markiert werden (LANG et al., 2006) (vgl. hierzu

Abbildung 9).



**Abbildung 9:** Vergleich der Methoden „leading-edge-to-leading-edge“ (links) zu „inner-edge-to-inner-edge“ (rechts) im Motion-Mode des rechtsparasternalen Längsachsenblicks.

Gewöhnlich werden in der Tiermedizin Referenzwerte bisher in der leading-edge-to-leading-edge-Methode publiziert. Die Messungen für den linksventrikulären inneren Diameter korrelieren gut mit angiographischen Werten der Volumenmessung (FEIGENBAUM et al., 1972) und sind mit geringer Intra- und Interobservervariabilität reproduzierbar (OYAMA & SISSON, 2005). Für den M-Mode existieren in der Tiermedizin sowohl allgemein gültige Referenzwerte, welche anhand des Körpergewichts individuell an den Patienten angewendet werden können (CORNELL et al., 2004), sowie zahlreiche rassespezifische Referenzwerte.

### 1.3.2. Verkürzungsfraction

Die aus den Messungen für LVIDd und LVIDs berechnete sogenannte Verkürzungsfraction (fractional shortening, FS) des linken Ventrikels kann Auskunft über die systolische Funktion des Herzens geben, indem sie die prozentuale Veränderung der Ventrikelgröße zwischen Diastole und Systole, also der Füllungs- und der Auswurfphase, angibt (KITTLESON & KIENLE, 1998). Mithilfe folgender Formel

$$FS (\%) = \frac{LVIDd - LVIDs}{LVIDd} \times 100$$

bei der LVIDd für den linksventrikulären Diameter in der Diastole und LVIDs für den linksventrikulären Diameter in der Systole stehen, lässt sich dieser Wert

berechnen und beurteilen. LOMBARD (1984) beschrieb einen Wert von 45 % als für den Hund normal, BOON (2011) hingegen einen Wert von 25 %. Die FS wird auch als Parameter für den Beginn einer Dilatativen Kardiomyopathie (DCM) herangezogen, wobei hier in den Leitlinien zur Beurteilung einer DCM (s. Kapitel 2.1) je nach Rasse ein Wert unter 20–25 % als Bestätigung für eine systolische Dysfunktion gesehen wird (DUKES-MCEWAN et al., 2003). Die Verkürzungszeit wird vor allem durch die Vorlast, die Nachlast und die Kontraktilität beeinflusst. Wenn der FS-Wert niedrig ist, kann dies auf eine verminderte Vorlast, eine erhöhte Nachlast oder auf eine verminderte Kontraktilität hinweisen. Umgekehrt kann eine erhöhte Vorlast oder eine verminderte Nachlast den FS-Wert fehlerhaft erhöhen (JUNE A. BOON, 2011). Ein weiterer Nachteil des FS-Wertes ist die Beschränkung auf radiale Kontraktilität. In vielen Fällen tritt jedoch vor einer Veränderung der radialen Kontraktilität eine longitudinale Dysfunktion auf. Darüber hinaus ist die Verkürzungszeit eng mit der Herzfrequenz assoziiert und verringert sich bei schnellen Frequenzen, da der Ventrikel keine Zeit hat, sich adäquat zu füllen (DE MADRON et al., 2015).

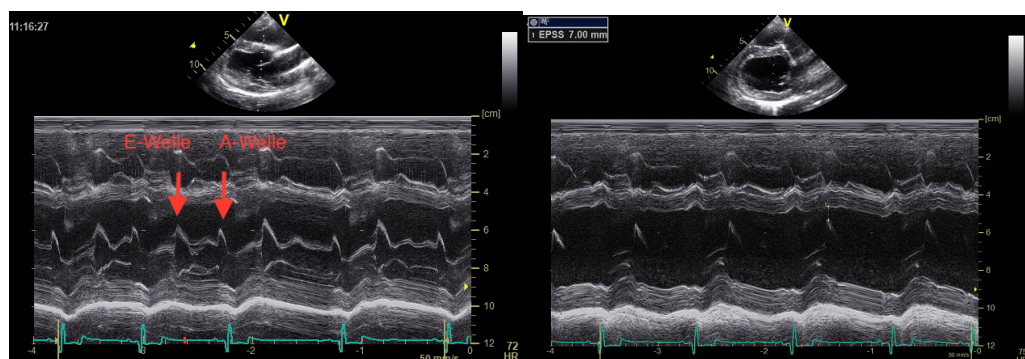
### **1.3.3. E-point to septal separation**

Die Bewertung des E-point to septal separation (EPSS) beruht auf der Tatsache, dass die Diastole in 4 Phasen aufgeteilt ist. Phase 1 ist die isovolumische Relaxationsphase, wenn die Aortenklappe schließt und die Mitralklappe öffnet, Phase 2 bezeichnet die schnelle Füllungsphase (early filling), welche auf die Öffnung der Mitralklappen folgt und in der 70-80 % des Gesamtvolumens einströmen, um den Druck zwischen linkem Vorhof und linker Kammer auszugleichen. Dabei wird der höchste Ausschlag der Mitralklappe in dieser Phase als E-Point bezeichnet. Phase 3 ist die Diastase, beginnend nach der schnellen Füllungszeit und endend mit dem Beginn der atrialen Systole - hier erfolgt fast kein Fluss durch die Mitralklappe - und schließlich Phase 4, die atriale Systole, welche zu einer weiteren Füllung des Ventrikels mit den restlichen 20-30 % des Volumen führt. Den Ausschlag der Mitralklappe nennt man in dieser Phase A-point (korrelierend zu „atrial contraction“) (GABRIEL & KLEIN, 2009).

Dargestellt werden der E-point und der A-point im M-Mode, aus welchem in der



Folge der kleinstmögliche Abstand des E-point zum Septum gemessen werden kann (s. Abbildung 10). Dazu wird, wie auch für die Messungen der Kammerdimensionen, der Cursor im rechten Winkel zum interventrikulären Septum und zur freien Wand über die Spitzen der Mitralklappensegel gelegt (JUNE A. BOON, 2011). Der EPSS-Wert wird als Indikator für die Füllung und systolische Funktion des linken Ventrikels herangezogen (JUNE A. BOON, 2011), wobei der Wert ansteigt, wenn die linksventrikuläre Auswurfzeit (EF) sich verringert (FOX et al., 1999; JUNE A. BOON, 2011). Diese negative Korrelation zur Ejektionsfraktion (EF) basiert auf der Tatsache, dass der Bluteinstrom gleich der Menge des Blutausstoms aus dem Ventrikel ist (bei Abwesenheit einer Mitral- oder Aorteninsuffizienz) (MASSIE et al., 1977; KIRBERGER, 1991). Diese Beobachtung bleibt auch bei abnormaler Septumbewegung konstant. Bei einer vorliegenden Hypertrophie ist zu beachten, dass die Klappenbewegung eingeschränkt und dadurch der EPSS-Wert fälschlich verringert sein kann (GINZTON & KULICK, 1985).



**Abbildung 10:** Darstellung der E-Welle und der A-Welle im M-Mode des rechtsparasternalen Längsachsenblicks (links), sowie die Messung des EPSS (rechts).

Rasse, Alter, Geschlecht, Herzfrequenz und -masse sollen laut KIRBERGER keinen signifikanten Einfluss auf den EPSS-Wert haben (KIRBERGER, 1991), jedoch veröffentlichten diverse Autoren rassespezifische Referenzwerte und widerlegten so seine Aussage. So konnte beim Dobermann ein Wert von  $< 6,5$  mm eine sehr hohe Sensitivität (100 %) wie auch Spezifität (99 %) zur Diagnose einer DCM aufweisen (CALVERT & BROWN, 1986; HOLLER & WESS, 2014). Bei der Deutschen Dogge gilt ein EPSS-Wert von  $< 8,6$  mm als

normal (STEPHENSON et al., 2012). Für den Irischen Wolfshund wird sogar ein Normalwert von < 9,8 mm angegeben (VOLLMAR & FOX, 2001).

Allgemein differieren Normalwerte für den gesunden Hund von < 4,56 mm (KIRBERGER, 1991), über 6-7 mm (CHILD et al., 1981) bis hin zu 7,7 mm (JUNE A. BOON, 2011)

Die Messung des EPSS-Werts ist auch in den Leitlinien der European Society of Veterinary Cardiology (ESVC) zur Diagnose der Dilatativen Kardiomyopathie (DCM) als ein Kriterium vorgeschlagen (DUKES-MCEWAN et al., 2003).

#### 1.3.4. Sphärizitätsindex

Die geometrische Form (Sphärizität) des linken Ventrikels wird durch das Verhältnis der linksventrikulären Länge in der Diastole (LV<sub>Ld</sub>) zum linksventrikulären inneren Diameter in der Diastole (LV<sub>Idd</sub>) beschrieben. Hierfür wird die Länge des Ventrikels in einem Vierkammerblick im 2D-Bild gemessen - häufig im Zusammenhang mit der Messung der Simpson-Scheibchensummations-Methode (HOLLER & WESS, 2014) - und die Breite aus den im M-Mode gemessenen Dimensionen entnommen (JUNE A. BOON, 2011). Entspricht das dimensionslose Ergebnis der folgenden Formel

$$SI = \frac{LV_{Ld}}{LV_{Idd}}$$

einem Wert von < 1,65 mm, so wird von einer verringerten Sphärizität und somit von einem abnormen Sphärizitätsindex entsprechend den Leitlinien des ESVC ausgegangen (DUKES-MCEWAN et al., 2003).

Durch diesen Index soll eine Formveränderung des Ventrikels erfasst werden (HOLLER & WESS, 2014), die im Zuge der Volumenzunahme und Dilatation des Ventrikels zum Beispiel bei der Dilatativen Kardiomyopathie (DCM) oder auch der degenerativen Mitralklappenendokardiose (ME) auftritt (LEE et al., 2002; LJUNGVALL et al., 2011).

In einer aktuellen Studie konnte jedoch eine Überschneidung der Werte von gesunden Kontrolltieren sowie Hunden mit DCM ermittelt werden, sodass der Sphärizitätsindex den Messungen des M-Mode und den mit der Simpson-Scheibchensummations-Methode ermittelten Werten unterliegt (HOLLER &



WESS, 2014).

#### **1.4. Volumenmessungen**

Da die subjektiven Eindrücke unter anderem der Erfahrung des Untersuchers unterliegen und hierbei häufig eine starke Interobservervariabilität auftritt, empfiehlt es sich, diese mit genauen Messungen zu belegen (LANG et al., 2006). Hierzu bieten sich verschiedene Möglichkeiten der Volumenmessung an. Sie ermöglichen es, eine genauere Aussage über den kardialen Status zu treffen. In der vorliegenden Arbeit soll vor allem auf die am häufigsten angewendeten Methoden eingegangen werden.

##### **1.4.1. Volumenmessungen des linken Ventrikels**

Für die meisten erworbenen und angeborenen Erkrankungen ist die Bestimmung des Ventrikelvolumens von essentieller Bedeutung. Das endsystolische Volumen des linken Ventrikels (ESV) gibt Auskunft über die systolische Funktion, das enddiastolische Volumen (EDV) über den Füllungszustand respektive eine etwaige Volumenüberladung (KITTLESON & KIENLE, 1998). Aus diesen Werten kann weiterhin die Auswurffraktion (ejection fraction = EF) berechnet werden, welche wiederum Auskunft über die systolische Funktion gibt (FOX et al., 1999).

##### **1.4.1.1. Geometrische Methode**

Bei der geometrischen Methode der Volumenbestimmung errechnet sich das Volumen aus punktuellen Aufnahmen. Im Gegensatz zu den planimetrischen Methoden tritt dabei häufiger eine Ungenauigkeit auf, da die Länge des Ventrikels nicht berücksichtigt wird. Das kann, je nach anatomischer Gegebenheit des Herzens und rassespezifischer Unterschiede in der Länge, entweder zu einer Über- oder Unterschätzung des Volumens führen (SERRES et al., 2008).

#### 1.4.1.1.1. Volumenmessung nach Teichholz

Von der Annahme ausgehend, dass der Ventrikel eine geometrisch fixe, ellipsoide Form hat, entwickelten Teichholz und Mitarbeiter 1976 eine Formel, die aus den Messungen des M-Mode das Volumen des linken Ventrikels berechnet (TEICHHOLZ et al., 1976). Hierfür muss der Cursor exakt perpendicular zum Septum gelegt werden, da sich sonst Ungenauigkeiten, die entstehen können, wenn ein dreidimensionales Volumen aus einer eindimensionalen Messung abgeleitet wird, erhöhen (TIDHOLM et al., 2010). Folgende Gleichung

$$V = \left[ \frac{7}{2,4} + D \right] \times (D^3)$$

wobei V das Volumen des linken Ventrikels und D den linksventrikulären inneren Diameter jeweils in der Diastole wie auch in der Systole darstellt, wird auch die geometrische Messung genannt, da sie lediglich an einem Punkt des Ventrikels dessen Volumen berechnet. Wegen der nur punktuellen Aufnahme des M-Mode aus dem 2D-Bild können Asynergien des Ventrikels, lokale Ischämien oder Ventrikelverformungen aufgrund von Rassespezifitäten oder Krankheiten nicht berücksichtigt werden. Dies stellt eine der größten Einschränkungen der Volumenberechnung aus dem M-Mode dar (TEICHHOLZ et al., 1976).

Eine gute Korrelation zwischen den Volumina der aus der Teichholz-Formel berechneten Werte sowie angiographisch ermittelten Werten konnte 1972 von Feigenbaum und Mitarbeitern belegt werden (FEIGENBAUM et al., 1972). Eine 2010 veröffentlichte Studie stellte jedoch fest, dass die mittels der Teichholz-Gleichung berechneten Volumina im Vergleich mit 3D-Aufnahmen um das Doppelte überschätzt werden (TIDHOLM et al., 2010). Des Weiteren geht die Berechnung von einer ellipsoiden Herzform aus (JUNE A. BOON, 2011), was aufgrund der heutigen Rassevielfalt nicht generell vorausgesetzt werden kann. Bereits 2008 wurde beschrieben, dass das Volumen des linken Ventrikels gemessen mit der Teichholz-Gleichung mit Fortschreiten der Krankheit zunehmend überschätzt wurde, da eine Zunahme der zylindrischen Form beim erkrankten Herzen im Vergleich zu einer ellipsoiden Form des gesunden Tieres anzunehmen ist (SERRES et al., 2008).

Aufgrund der genannten Limitationen empfiehlt die ASE dieses Verfahren zur Berechnung des linksventrikulären Volumens nicht mehr (LANG et al., 2006).

Holt und Mitarbeiter veröffentlichten 1968 auf die Körperoberfläche indexierte Normalwerte von  $< 92 \text{ ml/m}^2$  für die Diastole und  $< 34 \text{ ml/m}^2$  für die Systole (HOLT et al., 1968). Auch für die Teichholz-Messung sind zahlreiche rassenspezifische Referenzwerte publiziert worden.

#### **1.4.1.2. Planimetrische Methoden**

Planimetrische Methoden führen das linksventrikuläre Volumen auf der Grundlage von Flächenmessungen durch. Dies erlaubt eine genauere Möglichkeit der Volumenberechnung und wird von SERRES und Mitarbeitern (2008) zur Berechnung der linksventrikulären Volumina empfohlen.

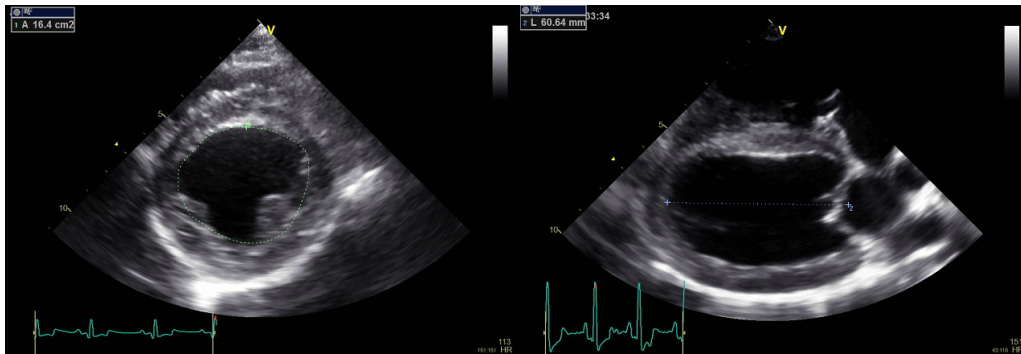
##### **1.4.1.2.1. Geschoss-Formel**

Bei der Geschoss-Formel wird, wie der Name besagt, von einem geschossförmigen Ventrikel ausgegangen, bei dem der Zylinder an der Herzbasis und die Ellipse am Apex vorzufinden sind (DELL'ITALIA et al., 1994). Der Ventrikel wird zur Volumenmessung in 2 Bildern dargestellt und vermessen (SANDLER & DODGE, 1968). Zum einen wird der Durchmesser des Ventrikels in der rechtsparasternalen Kurzachse auf Höhe der Chordae tendineae gemessen; jeweils in der Diastole und in der Systole. Zum anderen wird die Länge des Ventrikels in einem rechtsparasternalen Längsachsenblick vom Apex des Ventrikels bis zur Verbindung von Mitralklappe und Aorta gemessen (WYATT et al., 1980a) (s. Abbildung 11). Aus den sich ergebenden Werten wird das Volumen mit folgender Formel berechnet:

$$V = \frac{5}{6}AL$$

wobei A den Durchmesser und L die Länge des Ventrikels bezeichnet. Die aus der Geschossformel berechneten Volumina korrelieren gut mit invasiv ermittelten Werten der Radionuklid-Ventrikulographie (SISSON et al., 1989) sowie post mortem ermittelten Volumina (WYATT et al., 1980b). In einer Vergleichsstudie von DELL'ITALIA und Mitarbeitern (1994) erzielte die Geschossmethode eine deutlich bessere Übereinstimmung mit der Simpson-Scheibchensummations-Methode als die Flächen-Längen-Methode. Diese Methode findet keinen

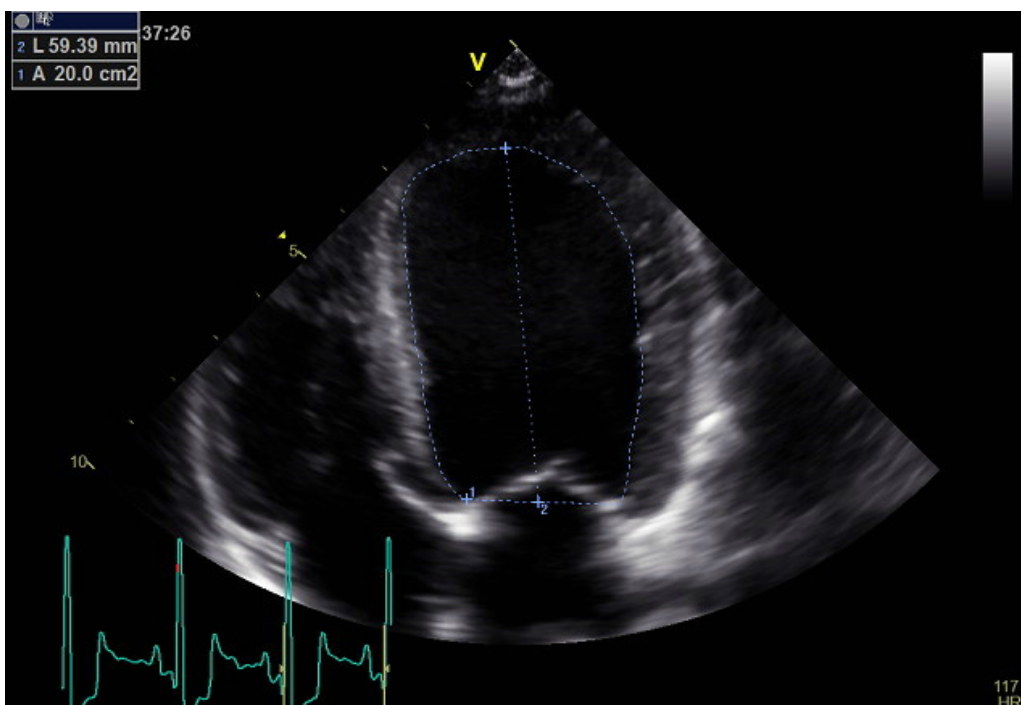
praktischen Gebrauch, da Referenzwerte für den Hund bisher nicht veröffentlicht wurden.



**Abbildung 11:** Darstellung der Geschossmethode am rechtsparasternalen Kurzachsenblick eines gesunden Hundes. Links die Flächenmessung, rechts die Länge des Ventrikels.

#### 1.4.1.2.2. Flächen-Längen-Methode

Bei der Flächen-Längen-Methode wird davon ausgegangen, dass der linke Ventrikel ellipsoid ist, wobei er in der Mitte seine breiteste Stelle aufweist und sich sowohl zur Basis als auch zum Apex hin verjüngt (DELL'ITALIA et al., 1994). Der Ventrikel wird lediglich in einer linksapikalen Längsachse mit einer Messlinie entlang der endokardialen Grenze nachgezeichnet, während eine weitere Messlinie im selben Bild seine Länge bestimmt (JUNE A. BOON, 2011) (s. Abbildung 12).



**Abbildung 12:** Darstellung der Flächen-Längen-Methode im linksapikalen Vierkammerblick eines gesunden Hundes.

Das Volumen berechnet sich daraufhin mit folgender Formel:

$$V = 0,85 \frac{A^2}{L}$$

wobei A die Fläche des linken Ventrikels und L die linksventrikuläre Länge darstellt. Die Anwendung dieser Methode ist in der Tiermedizin potenziell genauer als in der Humanmedizin, da hier häufige Koronarerkrankungen die Wandbewegungen und damit die Volumenmessung beeinflussen (JUNE A. BOON, 2011). In der Humanmedizin gibt es im Vergleich zur Tiermedizin nur die Flächen-Längen-Methode, die sich aus der Länge im linksapikalen Vierkammerblick und der Fläche des rechtsparasternalen Kurzachsenblicks zusammensetzt (LANG et al., 2015) und damit eine Kombination aus der Flächen-Längen-Methode der Tiermedizin und der Geschoss-Formel darstellt. Referenzwerte in der Tiermedizin sind auf BSA (body surface area in  $m^2$ ) indexiert veröffentlicht und betragen 28,9–70,1  $ml/m^2$  für das enddiastolische Volumen und 8,3–25,5  $ml/m^2$  für das endsystolische Volumen (SERRES et al., 2008).

#### 1.4.1.2.3. Simpson-Scheibchensummations-Methode

Die Simpson-Scheibchensummations-Methode (SSSM) ist eine weitere Möglichkeit, das Volumen im linken Ventrikel zu messen und zu berechnen. Sie ist die empfohlene Methode der Volumenmessung in der Humanmedizin (LANG et al., 2006) und findet inzwischen auch in der Tiermedizin regelmäßig Einsatz. WESS und Mitarbeiter konnten bereits 2010 Referenzwerte für den Dobermann erstellen (WESS et al., 2010b), 2012 folgten systolische Referenzwerte für die Deutsche Dogge (STEPHENSON et al., 2012), 2014 für den Boxer (SMETS et al., 2014) und 2015 für Whippets und Salukis (SECKERDIECK et al., 2015). Aktuell liegt nur eine Arbeit vor, die in einer Teilstudie Referenzwerte für die SSSM für Hunde erstellte. Hierbei wurde versucht, die Werte mittels einer linearen Regression auf einen körpereigenen Parameter zu normalisieren, was aufgrund der Diversität der Hunderassen nicht möglich war. Stattdessen wurden die Hunde in drei Gewichtsklassen unterteilt, für die ein einheitlicher

Referenzbereich erstellt wurde (GERLACH, 2009).

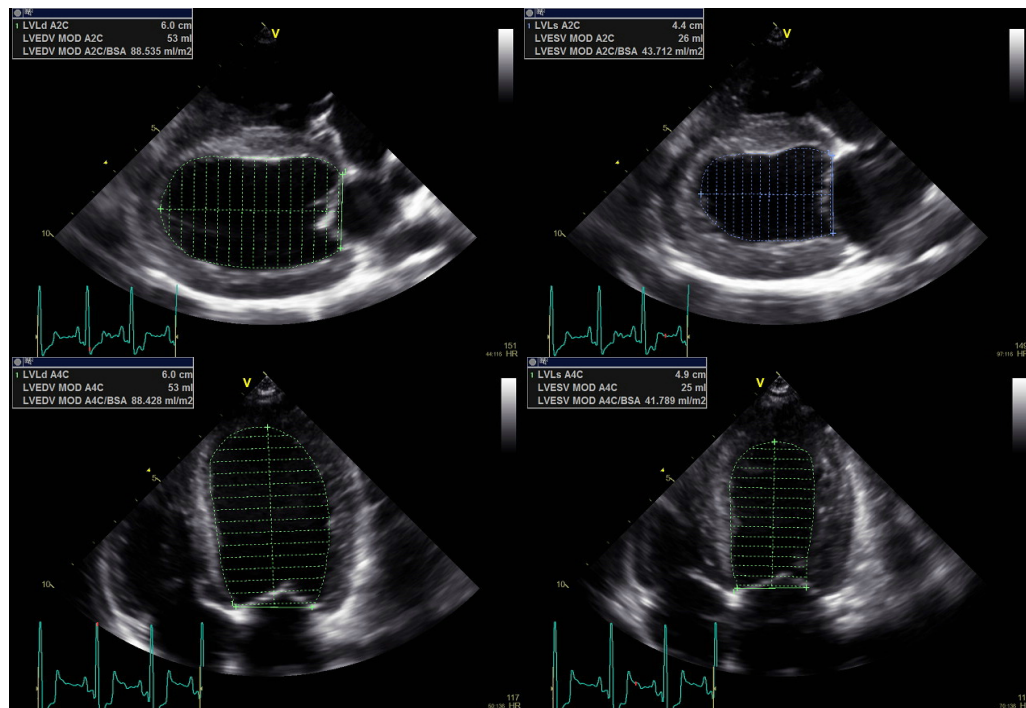
Bei der SSSM errechnet sich das Volumen des Ventrikels aus der Summation vieler paralleler Zylinder, deren Diameter an den endokardialen Grenzen in 1 oder 2 orthogonalen Bildern gemessen wird (LANG et al., 2006). Die in der Humanmedizin verwendeten Anschnitte, der linksapikale Vier- und Zweikammerblick, werden in der Tiermedizin nicht verwendet. Hier erfolgt die Messung im 2D-Bild der rechtsparasternalen Längsachse und dem linksapikalen Vierkammerblick, da der in der Humanmedizin herangezogene apikale Zweikammerblick beim Hund nur schwer darzustellen ist (THOMAS et al., 1993; WESS et al., 2010b). Hierfür wird jeweils das Bild der Enddiastole und der Endsystole verwendet (WESS et al., 2010b). Für die Berechnung des Volumens ermittelt man zuerst die Fläche des Ventrikels, indem die endokardialen Grenzen abgefahren und über dem Mitralannulus verbunden werden. Die Länge des Ventrikels wird durch eine Verbindungslinie zwischen der Mitte der Mitralannuli sowie des Apex vermessen.

Daraufhin unterteilt das Ultraschallgerät den Ventrikel innerhalb der gezogenen Messlinien in Scheiben (s. Abbildung 13) und berechnet mittels der folgenden Gleichung deren Volumina:

$$V = \frac{\pi}{4} \sum_{i=1}^n a_i b_i \frac{L}{n}$$

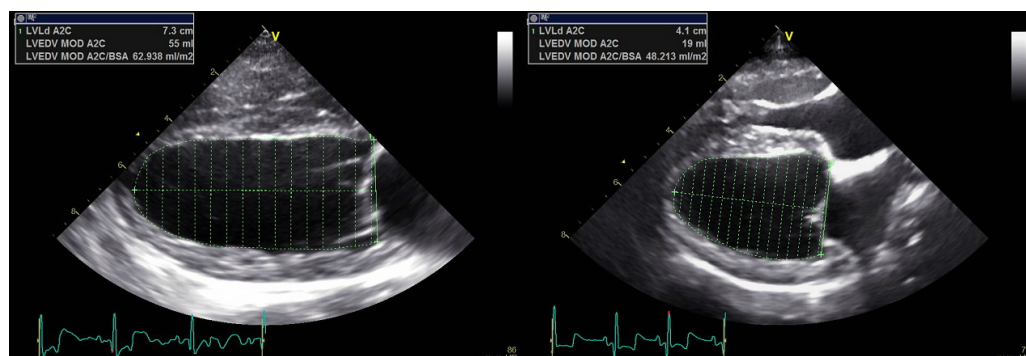
wobei n die Anzahl der Scheiben, L die linksventrikuläre Länge sowie a und b die Diameter der Scheiben wiedergeben (JUNE A. BOON, 2011). Hierbei wird das Volumen jeder einzelnen Scheibe berechnet, indem man die Fläche der Scheibe mit der Höhe multipliziert. Diese berechnet sich aus der Gesamtlänge des Ventrikels, die durch die Anzahl der Segmente geteilt wird (LANG et al., 2006). Für die Berechnung der Fläche wird der Radius der Scheibe an entsprechender Stelle ermittelt (Durchmesser bzw. Breite des Ventrikels geteilt durch 2) und mit der Flächenformel  $\pi \cdot r^2$  errechnet (FEIGENBAUM et al.). In den Veröffentlichungen von WESS, SMETS und SECKERDIECK konnte eine gute Korrelation zwischen den Volumina aus dem rechtsparasternalen Blick und dem linksapikalen Blick nachgewiesen werden (WESS et al., 2010b; SMETS et al., 2014; SECKERDIECK et al., 2015). Auch mit auf andere Weise ermittelten Volumina des linken Ventrikels wie 3D-Echokardiographie,

Computertomographie und Volumenmessungen post mortem konnte eine gute Übereinstimmung der Werte nachgewiesen werden (WYATT et al., 1980b; KURODA et al., 1994; JENKINS et al., 2005).



**Abbildung 13:** Messungen der Simpson-Scheibchensumptions-Methode im rechtsparasternalen Längsachsenblick (oben) sowie im linksapikalen Vierkammerblick (unten), jeweils in der Diastole und in der Systole

Die nach der modifizierten Simpson-Scheibchensumptions-Methode errechneten Werte werden in der Humanmedizin auf die Körperoberfläche (body surface area = BSA) normalisiert, um einen einheitlichen Referenzbereich zu schaffen (LANG et al., 2006). Auch in der Tiermedizin kommt dies bisher zum Einsatz, um den Einfluss der Rasse auf Größe und Gewicht des Tieres zu minimieren (vgl. hierzu Abbildung 14).



**Abbildung 14:** Vergleich der diastolischen SSSM-Messung bei einem Dobermann (links) und einem Dackel (rechts).

#### **1.4.1.3. Kontrastventrikulographie**

Bei der Kontrastventrikulographie wird ein amidotrizoesäurehaltiges Kontrastmittel (COHN et al., 1974; FOLLAND et al., 1979) entweder per Katheter in die Pulmonalarterie oder direkt in den linken Ventrikel gegeben, um dann cineangiographisch ausgewertet zu werden. Besonderes Augenmerk ist dabei auf die Auswurfraction zu legen. Die Berechnung der Volumina erfolgt wie bei den echokardiographischen Methoden mithilfe eines geometrischen Algorithmus und unter Annahme einer ellipsoiden Form des Ventrikels (COHN et al., 1974).

#### **1.4.1.4. Radionuklidventrikulographie**

Bei der Radionuklidventrikulographie wird das Radionuklid Technetium-99m intravenös injiziert. Dessen radioaktive Strahlung misst man anschließend mithilfe einer Szintillationskamera. Hierbei wird ein Zeit-Radioaktivitäts-Histogramm konstruiert, während der Injektionsbolus den linken Ventrikel passiert. Hier erfolgt ebenfalls die Berechnung der Volumina mittels geometrischer Algorithmen (FOLLAND et al., 1979). Auch wenn hier eine gute Übereinstimmung mit den Messungen aus echokardiographischen Aufnahmen zu beobachten ist (FOLLAND et al., 1979), bleibt der Nachteil dieser Methode eindeutig die Belastung mit radioaktivem Material, sodass diese Untersuchung heutzutage nur im Zusammenhang mit einer ohnehin geplanten Szintigraphie durchgeführt werden sollte. Referenzwerte beim Hund sind mit 1,8 ml/kg KGW für EDV und 1,11 ml/kg KGW für ESV publiziert (VAN DEN BROM & STOKHOF, 1989)

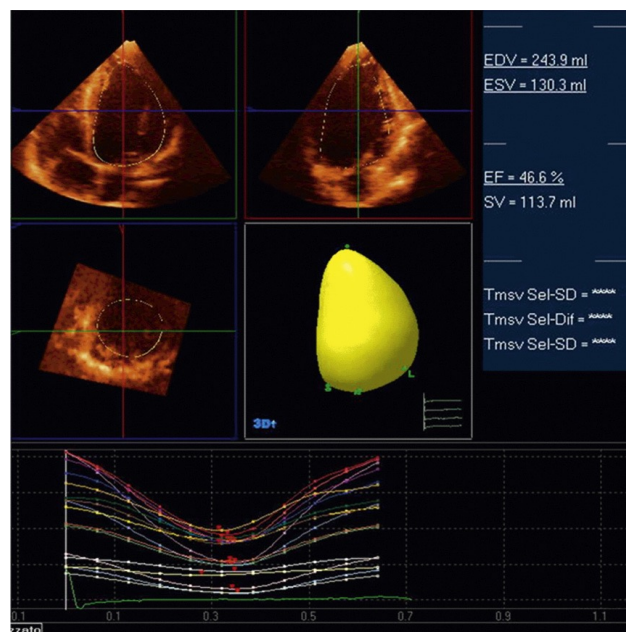
#### **1.4.1.5. Dreidimensionale Volumenmessungen**

Dank der immer rascher fortschreitenden technischen Entwicklung ist es mittlerweile nicht mehr nötig, jeden Patienten mit einem potentiellen Herzproblem zu katheterisieren. Die nicht invasiven Möglichkeiten der Echokardiographie vermittelten mit den ersten M-Mode-Messungen schon eine Vorstellung, wie die Kammerdimensionen aussehen, doch erst



Volumenmessungen konnten genaueren Aufschluss hierüber geben. Um nicht auf geometrische Annahmen angewiesen zu sein, ist der exakteste Weg, das Volumen einer Kammer zu bestimmen, diese vollständig darzustellen (NIXON et al., 1983). Die ersten dreidimensionalen Bilder eines Herzens wurden aus einer Reihe von dicht aufeinander folgenden Schnitten von einer Computersoftware rekonstruiert (GEISER et al., 1982). Heute gibt es weitere Möglichkeiten, ein dreidimensionales Bild zu erstellen (DE MADRON et al., 2015). Der Einsatz von 3D-Echokardiographie ist weitreichend; im Prinzip lässt sich jede Struktur des Herzens darstellen, sodass sich vor allem in der Visualisierung der Klappen und kardialen Deformationen eine neue Möglichkeit ergibt, diese zu beurteilen (PANDIAN et al., 1994; MORBACH et al., 2014). Live 3D-Echokardiographie geht noch einen Schritt weiter, indem die dreidimensionalen Bilder nicht im nachhinein zusammengesetzt werden müssen, sondern zeitgleich zur Aufnahme auf dem Monitor erscheinen. Dies ist ein entscheidender Durchbruch in der Ultraschallentwicklung, die es dem Untersucher erlaubt, die Qualität der Bilder optimal anzupassen (WANG et al., 2003).

Für die Messung des Volumens wird die Sonde wie für den linksapikalen Vierkammerblick platziert. Eine spezielle Software teilt diesen Schnitt offline in 3 orthogonale Schnitte, die dem linksapikalen Vierkammerblick, Zweikammerblick



**Abbildung 15:** Messung des linksventrikulären Volumens aus einer dreidimensionalen Ultraschallaufnahme: Die 3 orthogonale Schnitte korrespondieren mit dem linksapikalen Vierkammerblick (links oben), dem

linksapikalen Zweikammerblick (rechts oben) und dem Kurzachsenblick (links unten). Die 3D-Präsentation des linksventrikulären Innenraums ist rechts unten zu sehen (DE MADRON et al., 2015).

und Kurzachsenblick entsprechen. Die Mitralklappeninsertionspunkte werden von der Software detektiert und anhand dieser die endokardiale Grenze erfasst. Anschließend kann das Volumen berechnet werden (DE MADRON et al., 2015) (s. Abbildung 15). Sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin wird eine gute Übereinstimmung der gemessenen linksventrikulären Volumina mit der SSSM und 3D-Echokardiographie angegeben (GUTIÉRREZ-CHICO et al., 2005; TIDHOLM et al., 2010). Nachteile der 3D-Echokardiographie liegen in der Anschaffung besonderen Equipments, des höheren Zeitaufwands aufgrund der nachträglichen Offline-Auswertung und des individuellen Trainings (LJUNGVALL et al., 2011; DE MADRON et al., 2015). Außerdem bedingt ein enges Frequenzspektrum eine niedrige räumliche Auflösung, was zu einer weiteren technischen Limitation führt (MEYER et al., 2013).

#### **1.4.1.6. Magnetresonanztomographie**

Bei der Magnetresonanztomographie regen sehr starke, rasch wechselnde Magnetfelder sowie elektromagnetische Impulse die permanente Bewegung der Wasserstoffatome im Körper an. Durch den unterschiedlichen Gehalt an Wasserstoffatomen in den verschiedenen Körpergeweben, werden Art und Ausmaß dieser Signale bestimmt. Mit Hilfe eines Computers können über die Fourier-Transformation Schnittbilder durch den Körper berechnet werden. Ein simultan angelegtes EKG ermöglicht es dem Gerät, den Herzrhythmus zu erkennen. Es ist dadurch in der Lage, Bildfragmente aus mehreren Herzschlägen zu einem vollständigen Bild zusammenzusetzen (PENNELL, 2010).

BELLENGER und Mitarbeiter (2000) verglichen in einer Studie die errechneten linksventrikulären Volumina von Teichholz, Simpson-Scheibchensummations-Methode, MRT und Radionuklidkontrastventrikulographie und zeigten signifikante Unterschiede auf. Lediglich die Simpson-Scheibchensummations-Methode und MRT-Werte ließen sich gut korrelieren. Der Vergleich von MRT-Werten mit Ergebnissen der dreidimensionalen Echokardiographie konnte jedoch viele Übereinstimmungen aufzeigen (JENKINS et al., 2007).

Da bei der Untersuchung der Atem angehalten werden muss, um qualitativ gute

Schnittbilder erzeugen zu können, erfordert eine solche Untersuchung beim Hund eine Narkose. Weiterhin ist eine Untersuchung für Patienten mit einem implantierten Herzschrittmacher aufgrund der starken Magnetfelder kontraindiziert (DURAS-GOMERCIC et al., 2009).

#### **1.4.2. Volumenmessungen des rechten Ventrikels**

Der rechte Ventrikel birgt mit seiner anatomischen Form mehr Probleme der Volumenmessung als der linke Ventrikel. „Einfache“ Messungen wie zum Beispiel nach der Simpson-Scheibchensummations-Methode sind aufgrund der pyramidalen Form nicht ohne weiteres möglich. In der Humanmedizin misst man zur Größenbestimmung des rechten Ventrikels die Breite des Ventrikels linear in 2D-Bildern jeweils in der Diastole und in der Systole sowie die Fläche des rechten Ventrikels im linksapikalen Vierkammerblick (LANG et al., 2015). Zur Funktionsbestimmung kombiniert man eine Vielzahl verschiedener Messungen wie Doppleraufnahmen, die Messung der Trikuspidalklappenannulusbewegung (TAPSE) und die Messung der Flächenveränderung (FAC). Erfahrene Untersucher mit dem nötigen Equipment ergänzen die Größen- und Funktionsparameter durch 3D-Echokardiographie (LANG et al., 2015). Beim Hund gibt es einer aktuellen Studie nach 5 Parameter, die Aussagen über die rechtsventrikuläre systolische Funktion machen. Diese umfassen die Trikuspidalklappenannulusbewegung in der Systole (TAPSE), S' (peak systolic annular velocity), die Verformung (strain), die Verformungsrate (strain rate, 3 Messungen mit dem Gewebedoppler) und die FAC (fractional area change), welche den Flächenunterschied zwischen Enddiastole und Endsystole berechnet (VISSER et al., 2015). Die Funktions- und Volumenmessungen des rechten Ventrikels bleiben sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin weiterhin eine Herausforderung.

## **2. Veränderte Volumina bei erworbenen Herzerkrankungen**

Im Laufe der meisten strukturellen Herzerkrankungen beim Hund kommt es zu einer Veränderung der Volumina im Herzen. Für die linksventrikulären Veränderungen sind insbesondere die Dilatative Kardiomyopathie (DCM) sowie

die Mitralklappenendokardiose (ME) verantwortlich, auf die im Folgenden genauer eingegangen wird.

### **2.1. Dilatative Kardiomyopathie**

Die Dilatative Kardiomyopathie ist eine primär erworbene Erkrankung des Herzens, welche aufgrund von Veränderungen im Herzmuskel zu einer systolischen Dysfunktion und damit zu einer Volumenüberladung zuerst des linken und später eventuell auch beider Ventrikel beziehungsweise aller vier Kammern führt (TIDHOLM et al., 2001; MARON et al., 2006).

#### **2.1.1. Prävalenz, Ätiologie und Pathophysiologie**

Die Dilatative Kardiomyopathie tritt mit einer Prävalenz von 0,5 % auf, basierend auf den Datensätzen der Purdue University zwischen 1986 und 1991 (ETTINGER & FELDMAN, 2009) von Hunden, die wegen kardialer Symptomatik vorgestellt wurden. Weitere Analysen zeigen, dass reinrassige Tiere häufiger betroffen sind (0,65 %) als Mischlinge (0,16 %) und vor allem die größeren Rassen, zum Beispiel Deerhounds (6,0 %), Dobermänner (5,8 %), Irische Wolfshunde (5,6 %), Doggen (3,9 %), Boxer (3,4 %) und Neufundländer (1,3 %). Eine Ausnahme bilden der Cocker Spaniel, der hauptsächlich durch die Taurin-Mangel-Form der DCM betroffen ist (KITTELESon et al., 1997) sowie der Portugiese Water Spaniel, welcher eine besondere genetische Prädisposition aufweist (DAMBACH et al., 1999). Die Prävalenz steigt mit dem Alter an und männliche Tiere scheinen überrepräsentiert zu sein (ETTINGER & FELDMAN, 2009; MARTIN et al., 2009). Prospektive Studien, die Screening Untersuchungen mit einschlossen, haben gezeigt, dass die Prävalenz bei bestimmten Rassen um einiges höher ist als bisher angenommen. So liegt die Prävalenz der Dilatativen Kardiomyopathie beim Irischen Wolfshund bei 24,2 % (VOLLMAR, 2000), bei der Dogge bei 35,6 % (STEPHENSON et al., 2012) und beim Dobermann wurde zuletzt eine Prävalenz von 58,2 % publiziert (WESS et al., 2010c).

Die DCM kann entweder primär auftreten, wobei meistens eine genetische Komponente zugrunde liegt (KITTELESon & KIENLE, 1998) oder sekundärer Genese sein. Hier kommen vor allem infiltrative, tachykardie- oder myokarditisinduzierte, nutritive (Taurin- und/oder Carnitinmangel), infektiöse, ischämische, immunologische und metabolische oder toxische Ursachen infrage

(FOX et al., 1999). Bei der primären Form der DCM geht man bei Boxer, Dobermann und Dogge von einem genetischen Zusammenhang mit einem autosomal dominanten Erbgang aus (MEURS et al., 1999; MEURS et al., 2007; STEPHENSON et al., 2012). Beim Dobermann zeigte sich kein Unterschied in der Geschlechterverteilung, lediglich der klinische Verlauf hat verschiedene Schwerpunkte (WESS et al., 2010c).

Von der DCM sind hauptsächlich große Hunde mit über 15 kg Gewicht betroffen. Verschiedene Studien zeigten, dass über dreiviertel der an DCM erkrankten Hunde zwischen 15 und 50 kg und weniger als 5 % weniger als 15 kg wogen (TIDHOLM et al., 2001; MARTIN et al., 2009).

Die DCM betrifft vor allem mittelalte bis ältere Tiere. Die meisten Hunde sind bei Vorstellung mit Symptomen zwischen 5 und 7 Jahren alt (TIDHOLM et al., 2001; WESS et al., 2010c).

Ursache für die primäre DCM sind Veränderungen der Muskelzellen im Herzen. Dabei unterscheidet man zwei verschiedene Typen: den „attenuated wavy fiber Typ“, bei dem verkleinerte Kardiomyozyten ein Wellenmuster bilden und es zu einem interzellulären Ödem kommt und den „fatty infiltration Typ“, bei dem sich eine Myozytenfragmentation mit Myozytenatrophie und fettiger Infiltration entwickelt, wobei letztere vor allem beim Boxer und Dobermann zu finden ist (TIDHOLM & JÖNSSON, 2005). Der „attenuated wavy fiber Typ“ ist mit einer höheren Prävalenz zu beobachten, da insgesamt mehr Hunde verschiedener Rassen an DCM erkranken (TIDHOLM & JÖNSSON, 1996, 2005).

### **2.1.2. Verlauf und echokardiographische Veränderungen**

Der Verlauf einer Dilatativen Kardiomyopathie gliedert sich in 3 Phasen. In Phase 1 gibt es zwar bereits genetische oder histopathologische Veränderungen, diese können aber weder mit einer echokardiographischen noch mit einer elektrokardiographischen Untersuchung entdeckt werden (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Lediglich kardiale Biomarker wie z.B. Troponin I oder NT-proBNP sowie der Nachweis von kurzsträngiger RNA (micro-RNA) können schon hier einen Hinweis geben (WESS et al., 2010a; WESS et al., 2011; STEUDEMANN et al., 2013).

Phase 2 wird auch „okkulte Phase“ genannt, da sich hier bereits Veränderungen am Herzen mittels Ultraschall oder EKG detektieren lassen, die Krankheit jedoch für den Besitzer des Tieres unentdeckt bleibt, weil dieses bislang keine Symptome zeigt (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). In Phase 3 zeigt das Tier dann schließlich Symptome wie Leistungsinsuffizienz, Atembeschwerden und Husten als Folgen der kardialen Dekompensation (MARTIN et al., 2009).

Echokardiographische Befunde können bereits in der zweiten Phase der Erkrankung gestellt werden und stellen sich primär als systolische Dysfunktion des linken Ventrikels dar. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Volumenüberladung des linken und teilweise auch des rechten Ventrikels sowie zu einer Dilatation des linken Atriums (FUSTER et al., 1981; DUKES-MCEWAN et al., 2003). Die Leitlinien der ESVC Taskforce for Canine Dilated Cardiomyopathy schreiben zur Diagnose einer Dilatativen Kardiomyopathie eine komplette echokardiographische Untersuchung inklusive 2D-, M-Mode- und Dopplermethoden vor. Zur Beurteilung steht dem Untersucher ein Punktesystem mit Major- und Minorkriterien zur Verfügung, anhand deren er den Herzstatus evaluieren kann (DUKES-MCEWAN et al., 2003).

### **2.1.3. Diagnose und Therapieoptionen**

Die Diagnose der Dilatativen Kardiomyopathie lässt sich bereits in der okkulten Phase der Erkrankung mittels Ultraschall und/oder EKG stellen. Hierfür müssen grundsätzliche Veränderungen am Herzen festgestellt werden. Als sogenannte Majorkriterien wird unter anderem ein LVIDs-Wert außerhalb des 95 % Konfidenzintervalls gesehen, wobei insbesondere Rücksicht auf rassespezifische Werte zu nehmen ist (DUKES-MCEWAN et al., 2003).

Auch Rhythmusstörungen können als erste Anzeichen einer Erkrankung auftreten. Vorhofflimmern zeigt sich dabei häufiger bei größeren Rassen, wohingegen ventrikuläre Extrasystolen eher bei Boxer und Dobermann auftreten (MARTIN et al., 2009)

Werden Veränderungen der Volumina im Herzen detektiert, gilt es herauszufinden, ob es sich um eine primäre oder sekundäre DCM handelt. So zielt auch die Therapie auf die primäre Ursache der Veränderungen hin. Eine Studie konnte bereits beim Dobermann zeigen, dass eine Therapie bereits im okkulten

Stadium das Eintreten des Herzversagens oder des plötzlichen Herztods hinauszögert (SUMMERFIELD et al., 2012).

## **2.2. Mitralklappenendokardiose**

Die Mitralklappenendokardiose (ME) ist die am häufigsten erworbene Herzerkrankung beim Hund (DETWEILER & PATTERSON, 1965) und zeichnet sich durch eine dystrophische Veränderung der Mitralklappe und des Klappenapparates aus (BUCHANAN, 1977).

### **2.2.1. Prävalenz, Ätiologie und Pathophysiologie**

Beim Hund sind 75 % aller kardiovaskulären Erkrankungen auf eine ME zurückzuführen. Hierbei sind vor allem ältere und kleinere Hunde unter einem Gewicht von 20 kg betroffen (DETWEILER & PATTERSON, 1965). Eine Studie zeigte, dass 50 % aller Dackel in Dänemark mit 10 Jahren ein Herzgeräusch (assoziiert mit der ME) entwickeln (OLSEN et al., 1999). Die ME kommt jedoch auch bei großen (DE MADRON, 1992) und jüngeren Hunden vor, wie Studien am Cavalier King Charles Spaniel zeigten (BEARDOW & BUCHANAN, 1993). Hier konnten bei 10 % der Tiere bereits erste Hinweise auf die Erkrankung im Alter von 1 Jahr auskultiert werden (BEARDOW & BUCHANAN, 1993). Es ließen sich bisher keine eindeutigen Geschlechterschwerpunkte ausmachen, jedoch schreitet die Erkrankung bei männlichen Tieren teilweise schneller fort als bei weiblichen (OLSEN et al., 1999).

Die Ätiologie der ME ist weitgehend unbekannt. Lediglich beim Dackel und dem Cavalier King Charles Spaniel, als zwei besonders häufig betroffene Rassen, konnte eine genetische Prädisposition nachgewiesen werden (SWENSON et al., 1996; OLSEN et al., 1999). Es wird hier von einem polygenetischen Geschehen ausgegangen (OLSEN et al., 1999).

Aufgrund besonderer anatomischer Eigenschaften der Mitralklappe ist diese bei einer dystrophischen Erkrankung häufiger betroffen als die Trikuspidalklappe (BUCHANAN, 1977).

Im Mikroskop fällt die Ablagerung von Glukosaminoglykanen (früher als saure Mukopolysaccharide beschrieben) in der Spongiosa und Fibrosa auf, weshalb es im Verlauf zu einer Zerstörung der kollagenen Bündel kommt und schließlich

auch die Chordae tendineae befallen sind (KOGURE, 1980). Von mehreren Autoren wurde daher der Begriff „mukoide Degeneration“ als treffend postuliert (BUCHANAN, 1977; KOGURE, 1980).

Makroskopisch stellen sich die Veränderungen als Verdickung und knotenartige Dystrophie der Klappen dar. Mit Fortschreiten der Erkrankung rollen sich die Spitzen der Klappensegel ein und bilden eine abgerundete Kontur, die sich in den Vorhof wölbt (FOX, 2012). Zur Klassifizierung und Einteilung der Schweregrade ist die Art und Weise der Veränderungen in 4 Typen eingeteilt (POMERANCE & WHITNEY, 1970).

Die Folge dieser Veränderungen ist ein unvollständiger Verschluss der Klappe, was in der Systole zu einem Rückstrom des Blutes vom Ventrikel in den Vorhof führt. Aufgrund dieser Insuffizienz gelangt folglich weniger Blut in den Ausflusstrakt und damit in den Körperkreislauf. Dies aktiviert das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, welches die Wasser- (und Natrium-) Retention steigert. Folglich steigt das Blutvolumen an, das im Verlauf wieder im Ventrikel und somit auch vermehrt im Vorhof vorzufinden ist und hier schließlich zu einer linksatrialen Dilatation führt (KITTLESON & KIENLE, 1998).

### **2.2.2. Echokardiographische Veränderungen und Beurteilung**

Die ME lässt sich durch mehrere Parameter im Ultraschall diagnostizieren und beurteilen (JUNE A. BOON, 2011). Wird bei einem prädisponierten Tier ein Herzgeräusch auskultiert, ist es empfehlenswert, den Status der Erkrankung echokardiographisch zu bewerten.

Im 2D-Bild kann ein erster Eindruck der Klappenmorphologie sowie der kardialen Dimensionen gewonnen werden. Häufig stellen sich die betroffenen Klappensegel nicht physiologisch glatt, sondern deutlich knotiger und abgerundeter dar. Mit fortschreitendem Schweregrad kann auch die Ruptur eines Chorda tendinea in diesem Falle anhand eines durchschlagenden Klappensegels (Flail) im 2D-Bild diagnostiziert werden (ZOGHBI et al., 2003).

Mittels Farbdoppler wird der Insuffizienzjet dargestellt und anhand seiner Größe (Jet Area), der Größe der Regurgitationsöffnung (Vena contracta) und der Geschwindigkeit des auf die Regurgitationsöffnung anströmenden Blutes (proximal isovelocity surface area = PISA) in verschiedene Schweregrade



eingeteilt (ZOGHBI et al., 2003).

Ein weiterer wichtiger Punkt bei der echokardiographischen Untersuchung ist die Bestimmung des enddiastolischen und endsystolischen Volumens, da diese mit fortschreitender Erkrankung signifikant zunehmen. Laut SERRES und Mitarbeitern (2008) korreliert das enddiastolische Volumen des linken Ventrikels, ermittelt durch die Simpson-Scheibchensummations-Methode, deutlich mit dem Schweregrad der ME. Die systolische Funktion des linken Ventrikels, und damit ein weiterer Parameter zur Beurteilung des Schweregrads der Erkrankung, wird durch das endsystolische Volumen wiedergegeben. Hier unterscheidet man zwischen Hunden über 15 kg Gewicht, die im mittelgradigen Stadium eine systolische Dysfunktion entwickeln, und Hunden unter 15 kg Gewicht, welche ab dem hochgradigen Stadium eine reduzierte systolische Funktion aufzeigen (WESS et al., 2007).

Die Beurteilung des linken Vorhofes und seine Vergrößerung sind ein weiterer wichtiger Aspekt in der Bewertung. Hierzu wird der Querschnitt des Vorhofes in Relation zum Querschnitt der Aorta gesetzt. Je nach Wert des Quotienten lässt sich die ME weiter klassifizieren (JUNE A. BOON, 2011).

In der PREDICT Studie untersuchten Reynolds und Mitarbeiter (2012) Parameter, die das Eintreten des Herzversagens vorhersagen. Dabei stellten sie einen Quotienten von LVIDd zur Aorta über 3, einen VHS über 12 und einen NT-proBNP Wert über 1500 pmol/L als signifikante Hinweise für das Eintreten des Herzversagens heraus.

### **2.2.3. Diagnose und Therapieoptionen**

Für die Diagnose und Schweregradeinteilung einer ME wird die Kombination mehrerer klinischer und echokardiographischer Parameter herangezogen. Eine Studie zeigte außerdem, dass mit Hilfe von kardialen Biomarkern wie NT-proANP und NT-proBNP das Fortschreiten der Krankheit prognostiziert werden kann (BORGARELLI & BUCHANAN, 2012).

Die aktuell erschienene EPIC Studie konnte zeigen, dass auch bei der ME eine Therapie mit Pimobendan bereits vor dem Auftreten von klinischen Symptomen mit beginnender Vergrößerung des Herzens, das Herzversagen hinauszögert und damit deutlich lebensverlängernd wirkt (BOSWOOD et al., 2016).

### **3.        Veränderte Volumina bei angeborenen            Herzerkrankungen**

Auch bei einigen angeborenen Herzerkrankungen des Hundes kann es im Krankheitsverlauf zu Veränderungen der Volumina im Herzen kommen. Für eine linksventrikuläre Volumenänderung seien an dieser Stelle insbesondere der persistierende Ductus Arteriosus Botalli (PDA) und der perimembranöse Ventrikelseptumdefekt (VSD) genannt.

#### **3.1.       Persistierender Ductus Arteriosus Botalli**

Der persistierende Ductus Arteriosus Botalli (PDA) ist die häufigste angeborene Herzerkrankung beim Hund (FOX et al., 1999) und beschreibt den unvollständigen Verschluss des embryonalen Gefäßkanals zwischen Aorta und Pulmonalarterie, der sich aus physiologischen Gründen in der ersten Zeit nach der Geburt durch den ansteigenden Sauerstoffdruck schließt (BUCHANAN, 2001). Deshalb fließt in der Systole und in der Diastole stetig Blut von der Aorta in die Pulmonalarterie, durch die Lunge und wieder zurück in die linke Herzhälfte, was bei dieser Erkrankung in der Folge, je nach Schweregrad, zu einer Volumenüberladung führt (KITTLESON & KIENLE, 1998). Diagnostiziert wurde der PDA früher mittels Auskultation (kontinuierliches Herzgeräusch links basal), heute wird der Fluss des PDA mittels Farbdoppler dargestellt. Die Veränderung der Volumina im linken Ventrikel lässt sich bisher mit Hilfe der Messungen im M-Mode beurteilen (JUNE A. BOON, 2011).

#### **3.2.       Ventrikelseptumdefekt**

Eine weitere angeborene Herzerkrankung des Hundes ist der Ventrikelseptumdefekt, ein unvollständiger Verschluss des interventrikulären Septums während der embryonalen Entwicklung. In ihrem Verlauf kann sie zu einer Volumenüberladung des linken Ventrikels führen (FOX et al., 1999). Hierbei fließt Blut vorwiegend in der Systole vom linken in den rechten Ventrikel.

Es können vier verschiedene Typen des VSD auftreten. Typ I wird als infundibulär bezeichnet; der Defekt liegt hierbei kaudal der Pulmonalklappe im infundibulären Bereich des rechten Ausflusstrakts. Typ II VSDs werden perimembranös genannt und sind neben dem membranösen Teil des ventrikulären Septums und dem septalen Segel der Trikuspidalklappe lokalisiert. Typ III wird auch als atrioventrikulärer Kanal bezeichnet, da er im oberen Teils des Septums sitzt und hier eine Verbindung zwischen den Vorhöfen und den Ventrikeln hervorruft. Typ IV beschreibt verschiedene Defekte, die im muskulären Teils des Septums auftreten (JACOBS et al. 2000). Ein als perimembranös bezeichneter Defekt führt dazu, dass das Blut, das durch den Shunt auf die rechte Seite fließt, kaum Auswirkungen auf die rechtseitigen Strukturen hat. Es fließt vielmehr direkt in die Pulmonalarterie und landet nach der Lunge und dem linken Vorhof hauptsächlich wieder im linken Ventrikel. Dies führt in Folge je nach Schweregrad der Erkrankung, zu einer Volumenüberladung (KITTLESON & KIENLE, 1998; FOX et al., 1999).

Der Shuntfluss wird mittels Farbdoppler und die Größenzunahme des linken Ventrikels durch Messungen im M-Mode beurteilt (JUNE A. BOON, 2011; BOMASSI et al., 2015).

#### **4. Allometrische Skalierung**

Die Herzgröße und damit auch die Volumina des Herzens werden durch viele verschiedene Faktoren wie z.B. Rasse, Gewicht oder Trainingszustand beeinflusst (BATTERHAM et al., 1999). Um echokardiographische Messwerte trotzdem miteinander vergleichen zu können, ist es sinnvoll, diese auf eine körpereigene Bezugsgröße zu beziehen. Die am häufigsten herangezogene Bezugsgröße ist das Körpergewicht (BATTERHAM et al., 1997).

##### **4.1. Grundsätze der allometrischen Skalierung**

Die Skalierung definiert die strukturellen und funktionellen Konsequenzen von Veränderungen in Größe und Verhältnis bei sonst gleichen Organismen (SCHMIDT-NIELSEN, 1984). Die allometrische Skalierung beschreibt die biologische Skalierung durch folgende Formel der Allometrie:

$$y = a \cdot x^b$$

Y steht für eine Messvariable, a ist die Normalisierungskonstante, x bezeichnet die körpereigene Korrelationsgröße und b ist der Skalierungsexponent (WEST et al., 1999). Im vorliegenden Beispiel des linksventrikulären Volumens beim Hund, steht y für das Volumen, a ist die zu berechnende Normalisierungskonstante, x steht für die körpereigene Bezugsgröße (in diesem Fall Körpergewicht in Kilogramm) und b gibt den Skalierungsexponenten wieder.

#### **4.2. Allometrische Skalierung beim M-Mode**

Anders als in der Humanmedizin, wo nur zwischen männlich und weiblich unterschieden wird, ist es aufgrund der Diversität der Hunderassen im Hinblick auf Größe, Gewicht und Körperform problematischer Referenzwerte zu erstellen, die auf alle Hunde gleich anzuwenden sind. Es wurden rassespezifische Referenzwerte z.B. für den Afghanen, Beagle, Boxer, Deerhound, Dobermann, English Cocker Spaniel, Golden Retriever, Deutsche Dogge, Greyhound, Irischer Wolfshund, Neufundländer, Zwergpudel, Corgi, Spanischer Mastiff und West Highland White Terrier veröffentlicht (CALVERT & BROWN, 1986; GOODING et al., 1986; CRIPPA et al., 1992; MORRISON et al., 1992; BAYON et al., 1994; HERRTAGE, 1994; SNYDER et al., 1995; KOCH et al., 1996; VOLLMAR, 1998; VOLLMAR, 1999; BAADE et al., 2002). Häufig basieren diese Referenzwerte auf einer kleinen Studienpopulation. Um für alle Hunde, unabhängig von der Rasse, Referenzwerte zu erstellen und die Vergleichbarkeit der Werte untereinander zu gewährleisten, müssen die Messungen auf einen körpereigenen Parameter normalisiert werden. Hierzu existieren verschiedene Ansätze: BROWN und Mitarbeiter konnten bereits 2003 zeigen, dass Messungen im M-Mode normalisiert auf den Durchmesser der Aorta eine Konstanz der Werte zwischen den einzelnen Tieren unabhängig des Gewichts ergab (BROWN et al., 2003). Ausgehend von der logischen Annahme, dass Strecken mit Strecken, Flächen mit Flächen und Volumina mit Volumina zu normalisieren sind, stellten CORNELL und Mitarbeiter 2008 die These auf, dass eindimensionale Messungen (z.B. mit dem M-Mode) am besten mit der Körperlänge, kardiale Flächenmessungen mit der Körperoberfläche und kardiale Volumina mit dem Körpergewicht in Bezug zueinander gestellt werden können. Durch Auflösung der

allometrischen Gleichung  $y = a \cdot x^b$ , wobei y der Streckenmessung mit dem M-Mode entsprach und x durch das KGW in Kilogramm ausgedrückt wurde, ergab der Skalierungsexponent b einen Wert von 0,22 - 0,35 und entsprach somit der erwarteten Größe der Körperlänge ( $KGW^{\frac{1}{3}}$ ). Damit wurde bewiesen, dass sich die ursprüngliche Hypothese der Vergleichbarkeiten als richtig herausstellte. Weiterhin lässt sich die Gleichung nach a auflösen

$$a = \frac{y}{x^b}$$

wobei sich hier eine Normalisierung der Daten realisieren lässt (CORNELL et al., 2004).

#### **4.3. Allometrische Skalierung bei der Simpson-Scheibchensummationsmethode**

HOLT und Mitarbeiter konnten schon 1968 belegen, dass kardiale Volumina nach der ursprünglichen Hypothese tatsächlich am besten mit der Bezugsgröße Gewicht ins Verhältnis gesetzt werden können (HOLT et al., 1968). Sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin werden die linksventrikulären Volumenmessungen der SSSM bisher jedoch auf die Bezugsgröße Körperoberfläche ( $KGW^{\frac{2}{3}}$ ) normalisiert (GERLACH, 2009; WESS et al., 2010b; STEPHENSON et al., 2012; SMETS et al., 2014; LANG et al., 2015; SECKERDIECK et al., 2015). Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, einheitliche Referenzwerte für die SSSM bei Hunden unabhängig von ihrer Rasse zu erstellen, die sich auf einen der körpereigenen Parameter beziehen lassen.

### **III. MATERIAL UND METHODEN**

#### **1. Patienten**

##### **1.1. Einschlusskriterien**

Die vorliegende Studie hat herzgesunde Hunde, die an der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München zwischen 2004 und 2015 vorgestellt wurden, aufgenommen. Sie mussten in der echokardiographischen Untersuchung als herzgesund beurteilt werden. Die Patienten wurden sowohl retrospektiv als auch prospektiv ausgewertet. Die echokardiographische Untersuchung musste in Hinblick auf die zu prüfenden Messungen vollständig sein und einem aktuellen Körpergewicht zugeordnet werden können. Die Aufnahmen hatten mindestens einen 4-Kammerblick von rechts und/oder links sowie die maximale Blutflussgeschwindigkeit in der Pulmonalarterie und in der Aorta zu beinhalten. Zur Aufnahme war ein Mindestalter von 12 Monaten nötig, da bereits frühere echokardiographische Studien mit Welpen und jugendlichen Hunden belegten, dass sich Wanddicke und enddiastolisches Volumen bei heranwachsenden Tieren von denen adulter Tieren unterscheiden (BAYON et al., 1994). Systemische Erkrankungen sowie angeborene oder erworbene Herzerkrankungen wurden ausgeschlossen, marginale Insuffizienzen als hämodynamisch insignifikant eingestuft und geduldet. Unregelmäßigkeiten im mitlaufenden oder 5-Minuten-EKG wurden auf hämodynamische Konsequenz begutachtet und betroffene Hunde ggf. ausgeschlossen.

##### **1.2. Allgemeine klinische Untersuchung**

Vor der echokardiographischen Untersuchung wurde das Signalement (Rasse, Alter, Geschlecht und Kastrationsstatus, Gewicht) aufgenommen und eine vollständige Anamnese sowie eine gründliche und vollständige, allgemeine klinische Untersuchung durchgeführt. Hierbei wurden im Rahmen der kardiologischen Sprechstunde insbesondere Schleimhautfarbe, kapilläre Füllungszeit, Puls und Auskultation bewertet. Bei Patienten mit retrospektiver Datenerhebung wurden diese Werte den Aufzeichnungen entnommen und auf Vollständigkeit untersucht.

## **2. Echokardiographische Untersuchung**

Die Hunde wurden sowohl in rechter als auch in linker Seitenlage mittels Ultraschall untersucht. Alle Untersuchungen wurden mit Hilfe der hochfrequenten Ultraschallsysteme Vivid 7 und Vivid 7-dimension der Firma GE (General Electric Medical System, Waukesha, WI, USA) entweder mit einer 2.0/3.5 oder 4.0/8.0 MHz-Sonde durchgeführt. Während der Untersuchung lief simultan ein EKG mit. Die Ultraschallaufnahmen wurden gespeichert und später anhand der Software EchoPac PC der Firma GE ausgewertet.

Alle Untersuchungsmethoden folgten den Leitlinien des Echokardiographischen Komitees der Kardiologen von Amerika (Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology, American College of Veterinary Internal Medicine) (THOMAS et al., 1993).

Zu Bildoptimierung wurde das Schallfenster mit 70 prozentigem Alkohol und Ultraschallgel behandelt. Zur Einstellung eines einwandfreien Ultraschallbildes war die Optimierung der Frequenz, der Fokusposition, der Tiefeneinstellung sowie der Verstärkung nötig.

### **2.1. 2D-Bild und Doppleraufnahmen**

Im rechtsparasternalen 4-Kammerblick wurde als erstes eine subjektive Einschätzung des linken Ventrikels bezüglich Volumen und Kontraktilität vorgenommen. Die Klappenmorphologie wurde untersucht und das Herz auf Irregularität jeglicher Art inspiziert und anschließend der linke Ventrikel mittels M-Mode und Simpson-Scheibchensummations-Methode vermessen.

Mittels Farbdoppler wurden alle 4 Klappen auf Verwirbelungen untersucht, die Hinweise auf Insuffizienzen bzw. Stenosen der jeweiligen Klappen sein könnten. Lediglich marginale Insuffizienzen/Stenosen, welche keine hämodynamischen Auswirkungen haben, waren zugelassen. Geschwindigkeiten von unter 2 m/s in der Pulmonalarterie sowie der Aorta wurden als herzgesund klassifiziert.

### **2.2. M-Mode**

Der M-Mode wurde, soweit beide Aufnahmen vorhanden waren, in der

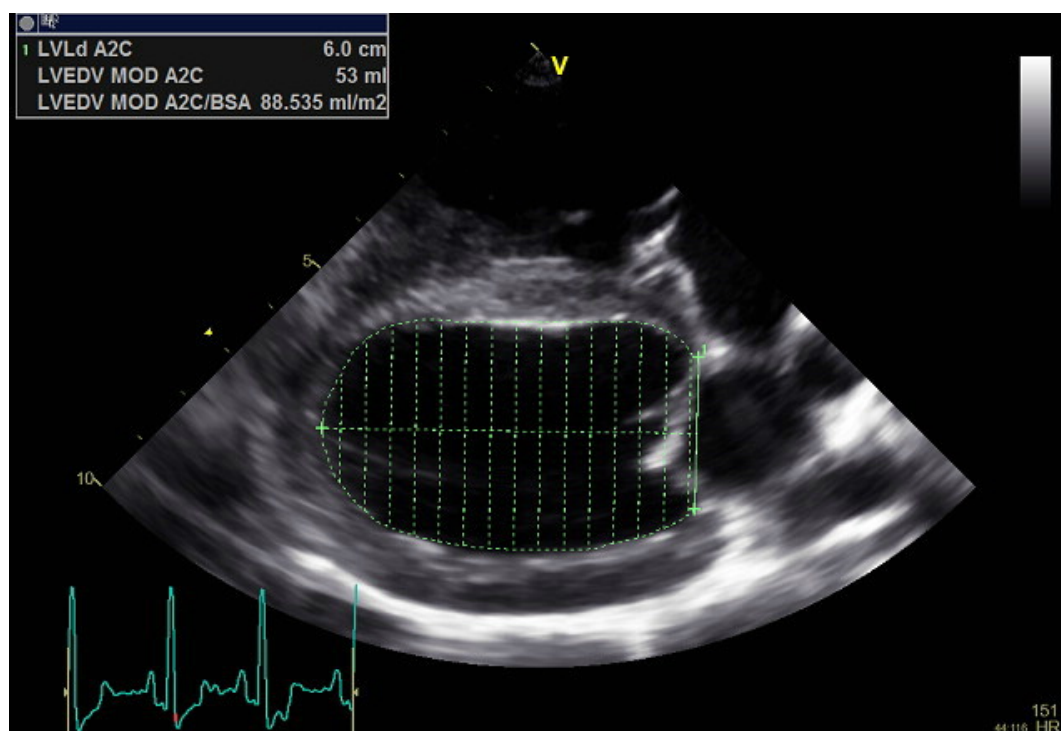
rechtsparasternalen Längs- und bzw. oder in der Kurzachse gemessen. Enthielten die Daten der retrospektiv ausgewerteten Patienten keine eigene M-Mode-Aufnahme, wurde diese nachträglich mittels des anatomischen M-Mode im zweidimensionalen rechtsparasternalen Vierkammerblick gemessen. Unter Verwendung der “leading-edge-to-leading-edge”-Methode (SAHN et al., 1978) wurden folgende Parameter erfasst: interventrikuläre Wanddicke (IVS), linksventrikulärer innerer Diameter (LVID) und Dicke der linksventrikulären freien Wand (LVFW), jeweils in Diastole (d) und Systole (s). Aus diesen genannten Werten berechnete sich auch die Verkürzungszeit des Ventrikels (FS). Die Messungen der M-Mode-Aufnahmen mussten dem Gewicht entsprechend als herzigesund bzw. mit geringgradigen Abweichungen klassifiziert werden können (Referenzwerte nach Cornell (CORNELL et al., 2004)), damit der Patient in die Studie Aufnahme fand. Des Weiteren wurde der Wert des E-point to septal separation (EPSS) erfasst oder nachträglich mittels des anatomischen M-Mode erhoben, soweit entsprechend qualitativ auswertbare Bilder vorlagen.

### **2.3. Simpson-Scheibchensummations-Methode**

Für die Simpson-Scheibchensummations-Methode wurden der rechtsparasternale Vierkammerblick und der links apikale Vierkammerblick aufgenommen und direkt oder nachträglich mittels der vorgenannten Software vermessen. Hierfür wurden geeignete Echoloops ausgewählt, die mindestens 3 konsekutive Herzzyklen zeigten. Bei der Aufnahme war darauf zu achten, dass der linke Ventrikel vollständig abgebildet ist und die Bildqualität angemessen eingestellt wurde. Mit einer Bild-zu-Bild-Analyse war es möglich, den enddiastolischen sowie den endsystolischen Zeitpunkt exakt zu bestimmen. Die Enddiastole definiert sich durch den Anfang des QRS-Komplexes im mitlaufenden EKG. Bevorzugt wird jedoch das auf den Mitralklappenschluss folgende Bild bzw. das Bild mit dem am größten erscheinenden Volumen herangezogen. Die Endsystole wird definiert durch das Bild, das der Mitralklappenöffnung vorausgeht bzw. jenes, welches die kleinsten Kammerdimensionen aufweist. In den ausgewählten Bildern wurde der Ventrikel mit dem Cursor exakt entlang der endokardialen Grenze des linken Ventrikels vom Klappenansatz des anterioren Segels bis zum Klappenansatz des posterioren Segels abgefahren und anschließend über dem Mitralannulus verbunden, um die Fläche des linken Ventrikels zu markieren. Die



maximale Länge des Ventrikels wurde durch eine erneute Messlinie gekennzeichnet, die man von der Mitte der Verbindungslinie zwischen den Mitralklappenansätzen bis zur endokardialen Grenze des Apex zieht. Daraufhin wurde der Ventrikel mittels eines mathematischen Algorithmus vom Ultraschallgerät innerhalb der gezogenen Messlinien in Scheiben unterteilt und deren Volumen berechnet (s. Abbildung 16). Für die Referenzwerterstellung wurde von jedem Parameter der Mittelwert aus drei konsekutiven Messungen verwendet.



**Abbildung 16:** Darstellung einer Messung mit der SSSM in der rechtsparasternalen Längsachse in der Diastole.

### 3. Statistische Analyse

Alle Daten wurden visuell und mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf eine Normalverteilung getestet. Wie zu erwarten, wies keiner der getesteten Parameter eine Normalverteilung auf. Den „Richtlinien für die Erstellung von Referenzwerten in der Veterinärmedizin“ des ASVCP (FRIEDRICHS et al., 2012) folgend, wurden alle Variablen mittels Horns Algorithmus und Tukeys Interquartilsgrenzen (HORN & PESCE, 2003, 2005) auf mögliche Ausreißer

untersucht und diese, wenn nötig, ausgeschlossen. Die statistische Analyse erfolgte mittels der drei folgenden computergestützten Statistikprogramme:

PASW Statistics, Version 18.0.0, IBM Corporation, Armonk, NY

MedCalc Version 15.6, Ostend, Belgium

R Version 3.2.4, R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

URL <http://www.R-project.org/>

### **3.1. Intra-Observer-Reliabilität**

Mit 20 von einem unabhängigen Statistiker ausgesuchten Patienten wurde die Intra-Oberserver-Reliabilität anhand von zwei jeweils an unterschiedlichen Tagen vorgenommenen Messungen und mittels Variationskoeffizienten überprüft. Dieser wird berechnet durch die Standardabweichung geteilt durch den Mittelwert multipliziert mit 100.

#### **3.1.1. Übereinstimmung der gemessenen Volumina von rechts- und linksparasternalen Aufnahmen**

Die Übereinstimmung der Messungen der rechts- sowie linksparasternalen Längsachse wurde mittels eines Wilcoxon-Tests geprüft. Mithilfe eines Bland-Altman-Plots (BLAND & ALTMAN, 1986) wurden die Übereinstimmungsgrenzen analysiert und graphisch dargestellt, Ausreißer überprüft und gegebenenfalls erneut vermessen oder ausgeschlossen.

### **3.2. Erstellung von Referenzwerten**

Diese Arbeit vergleicht die lineare Regression mit einem anderen, sogenannten additivem Modell. Dieses Modell wurde mithilfe der Funktion *gam* aus dem Paket *mgcv* geschätzt und die Prognoseintervalle nach Fahrmeir berechnet (FAHRMEIR et al., 2013).

Es wurden Modelle der folgenden Form berechnet:

$$\log(y_i) = \beta_0 + f(\text{Gewicht}_i) + \varepsilon_i$$

$$\varepsilon_i \stackrel{iid}{\sim} N(0, \sigma^2)$$

$y_i$  entspricht dem linksventrikulären Volumen von Hund  $i$ ,  $\beta_0$  dem Intercept (entspricht dem Schnittpunkt an der y-Achse),  $f$  dem zu schätzenden glatten Gewichtseffekt, sowie  $\varepsilon_i$  dem Fehler bei Hund  $i$ , wobei die Fehler unabhängig und identisch verteilt (iid) sind. Da die Verteilung der Zielgrößen recht schief war, wurden diese vor der Regression logarithmiert. Für die Berechnung der Referenzintervalle wurden die Daten auf die Originalskala rücktransformiert. Die graphische Darstellung des glatten Gewichtseffekts auf das logarithmierte linksventrikuläre Volumen ist im Anhang einzusehen (Abb. 20).

Der Vergleich zwischen dem linearen Modell und dem additiven Modell wurde mittels eines Likelihood-Quotienten-Tests erstellt.

## IV. ERGEBNISSE

### 1. Patienten

#### 1.1. Studienpopulation

Die Studienpopulation bestand aus 1331 Hunden, die zwischen 2004 und 2015 an der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München zur Herzuntersuchung vorstellig und als herzgesund eingestuft wurden.

Die Rasseverteilung der Studienpopulation wies eine große Vielfalt von 128 verschiedenen Rassen und Mischlingen aller Größen und Körperformen auf, welche in Tabelle 2 einzusehen sind.

Insgesamt waren 677 Hunde weiblichen (davon 338 kastriert) und 654 Hunde männlichen (davon 226 kastriert) Geschlechts. Das Alter variierte zwischen einem und 16,9 Jahren mit einem mittleren Alter von 6,16 Jahren.

Die Tiere zeigten eine Gewichtsverteilung von 1,5 bis zu 87,5 kg KGW mit einem Mittelwert von 24,7 kg.

**Tabelle 2:** Rasseverteilung der Studienpopulation nach Alphabet sortiert mit Angaben über den Mittelwert und der Spanne des Gewichts der jeweiligen Rasse. Aufgeführt sind nur von der FCI anerkannte Rassen, nicht anerkannte Rassen werden unter Mischlinge geführt. In Klammern entweder der Landesname und/oder geläufige Bezeichnungen der Rasse.

Rassebezeichnung	Anzahl Tiere	Gewicht Mittelwert	Gewicht Min	Gewicht Max
Afghanischer Windhund	5	32,5	30,4	38,6
Airedale Terrier	2	28,6	27,2	30,0
Akita	1	43,0	43,0	43,0
Alaskan Malamute	3	40,0	37,0	53,1
Altenglischer Schäferhund (Bobtail)	1	39,6	39,6	39,6
Australian Cattle Dog	1	27,3	27,3	27,3
Australian Shepherd	34	21,0	12,8	33,0
Barsoi	16	33,8	24,2	40,7
Basenji	1	9,8	9,8	9,8
Basset Hound	2	19,6	18,1	21,0
Bayerischer Gebirgsschweißhund	6	20,0	19,0	28,4
Beagle	13	14,0	7,0	25,8

Bearded Collie	5	20,0	18,4	25,0
Belgischer Schäferhund	4	27,2	23,0	31,5
Berger des Beauce (Beauceron)	1	35,0	35,0	35,0
Pyrenäen-Schäferhund (Berger des Pyrénées)	1	22,2	22,2	22,2
Berner Sennenhund	17	43,0	34,0	57,3
Bernhadiner	4	57,5	46,9	67,0
Bichon frisé	3	4,6	2,2	12,0
Bluthund	1	36,0	36,0	36,0
Bologneser	2	4,6	4,5	4,6
Bordeauxdogge	2	49,1	40,0	58,2
Border Collie	12	20,6	16,8	26,3
Border Terrier	2	7,7	7,0	8,4
Boston Terrier	2	8,0	6,0	10,0
Bretonischer Spaniel	1	24,0	24,0	24,0
Briard	4	36,6	29,0	43,0
Bulldogge	3	46,0	37,7	46,0
Bullterrier	3	22,0	20,6	25,0
Cairn Terrier	2	10,2	8,9	11,4
Cavalier King Charles Spaniel	16	8,3	5,9	11,4
Chesapeake Bay Retriever	1	42,8	42,8	42,8
Chihuahua	27	3,1	1,7	5,0
Chow Chow	1	29,0	29,0	29,0
Coton de Tulear	1	5,0	5,0	5,0
Dachshund	30	8,1	5,4	13,8
Dalmatiner	6	33,5	26,0	40,0
Deutsch Drahthaar	7	31,0	27,0	35,0
Deutsch Kurzhaar	10	30,0	21,6	37,0
Deutsch Langhaar	3	36,0	25,0	38,0
Deutsche Bracke	3	26,0	18,8	30,4
Deutsche Dogge	37	64,4	37,0	86,0
Deutscher Boxer	26	28,0	20,7	39,5
Deutscher Jagdterrier	2	8,8	7,8	9,8
Deutscher Pinscher	2	10,9	6,8	15,0
Deutscher Schäferhund	36	32,9	23,0	42,0
Deutscher Spitz	8	10,2	8,4	12,0
Dobermann	26	33,8	25,0	41,2
Englischer Cocker Spaniel	20	14,6	9,4	17,2
Englischer Pointer	2	26,4	24,8	28,0
Englischer Springer Spaniel	1	26,8	26,8	26,8
Entlebucher Sennenhund	6	26,3	15,8	31,0
Eurasier	1	20,4	20,4	20,4
Field Spaniel	1	13,0	13,0	13,0
Fila Brasileiro	1	43,0	43,0	43,0

Flat Coated Retriever	6	34,9	25,4	39,0
Foxterrier	1	13,0	13,0	13,0
Französische Bulldogge	19	11,7	7,6	15,6
Golden Retriever	65	32,0	13,6	46,2
Greyhound	14	32,0	24,0	43,8
Griffon Vendeen	1	25,0	25,0	25,0
Großer Schweizer Sennenhund	1	57,0	57,0	57,0
Havanese	2	5,7	5,4	5,9
Holländischer Schäferhund	1	25,0	25,0	25,0
Hovawart	10	39,9	28,2	47,0
Ibiza-Podenco	2	18,7	16,5	20,9
Irischer Roter Setter	5	29,0	23,0	35,0
Irischer Soft Coated Wheaten Terrier	1	18,7	18,7	18,7
Irischer Wolfshund	17	57,4	42,0	87,5
Italienischer Corso-Hund (Cane Corso)	1	48,0	48,0	48,0
Italienisches Windspiel	4	5,6	4,9	8,0
Jack Russell Terrier	28	7,6	4,8	12,0
Kerry Blue Terrier	1	15,9	15,9	15,9
Kleiner Münsterländer	4	26,0	22,0	30,0
Kontinentaler Zwergspaniel	2	4,1	2,7	5,4
Kurzhaariger Ungarischer Vorstehhund (Vizsla)	7	22,0	20,0	33,0
Kuvasz	3	49,0	39,8	56,0
Labrador Retriever	66	30,8	20,0	47,6
Lakeland Terrier	1	13,0	13,0	13,0
Langhaariger Schottischer Schäferhund (Collie)	5	26,6	22,0	44,2
Leonberger	9	55,6	50,0	82,8
Lhasa Apso	2	9,0	8,2	9,8
Malteser	6	6,4	4,8	8,8
Maremmen-Abruzzen-Schäferhund	3	53,0	39,6	68,0
Mastino Napoletano	1	43,0	43,0	43,0
Mischling	337	23,0	4,0	65,5
Mops	17	8,1	4,7	12,7
Neufundländer	15	60,0	45,0	66,0
Niederländischer Schapendoes	1	19,6	19,6	19,6
Norwegischer Buhund	1	14,2	14,2	14,2
Nova Scotia (Duck Tolling) Retriever	1	20,6	20,6	20,6
Parson Russell Terrier	2	8,9	7,7	10,0
Pekingese	1	3,6	3,6	3,6
Polnischer Niederungshütehund (PON)	4	17,5	16,0	22,0
Polnischer Windhund (Chart Polski)	2	33,0	31,6	34,3
Portugiesischer Podengo	1	6,6	6,6	6,6
Pudel	12	7,4	5,0	14,6
Pumi	1	25,0	25,0	25,0

Rhodesian Ridgeback	10	38,6	27,0	47,0
Rottweiler	11	44,0	33,0	70,0
Russisch-Europäischer Laika	1	27,5	27,5	27,5
Saluki	24	22,7	16,0	30,5
Samojede	1	22,0	22,0	22,0
Schnauzer	13	9,0	6,0	12,0
Schottischer Hirschhund (Deerhound)	2	35,2	33,8	36,5
Schottischer Terrier	1	11,0	11,0	11,0
Shar Pei	2	21,5	21,0	22,0
Shetland Sheepdog (Sheltie)	3	5,8	5,0	8,6
Shiba	2	10,3	8,6	11,9
Shih Tzu	6	7,0	5,0	8,0
Siberian Husky	7	25,1	16,0	30,8
Skye Terrier	1	16,0	16,0	16,0
Sloughi	5	27,7	22,9	32,3
Spanischer Wasserhund	1	19,0	19,0	19,0
Spanischer Windhund (Galgo)	4	25,4	20,0	28,3
Staffordshire Bull Terrier	3	19,4	18,2	26,8
Tatra-Schäferhund	1	50,5	50,5	50,5
Tibet Terrier	2	14,1	12,6	15,5
Ungarischer Windhund (Magyar Agar)	1	30,2	30,2	30,2
Wasserhund der Romagna (Lagotto Romagnolo)	1	17,0	17,0	17,0
Weimaraner	1	34,0	34,0	34,0
Weißer Schweizer Schäferhund	3	41,6	27,6	43,0
Welsh Terrier	1	7,6	7,6	7,6
West Highland White Terrier	35	9,0	5,8	15,0
Whippet	24	13,0	10,8	17,7
Yorkshire Terrier	44	3,4	1,5	9,2
Zwergpinscher	8	4,8	4,0	7,5
Zwergschnauzer	2	7,1	5,6	8,5

Die Studienpatienten wurden hauptsächlich anhand der M-Mode-Referenzwerte nach CORNELL (CORNELL et al., 2004) als herzgesund eingestuft. Um zu vermeiden, dass ein neu erstellter Referenzbereich auf einer mit einem 95 %-Prädiktionsintervall erstellten Population beruht, wurde die Studienpopulation auf 100 % hochgerechnet. Um eine 100 %-Population zu erreichen, wurden 5 % der Hunde, die minimale Abweichungen der Messwerte über und unter dem Referenzbereich aufwiesen, jedoch objektiv durch einen erfahrenen Untersucher als herzgesund eingestuft wurden, eingeschlossen.

Mittels folgender Rechnung wurde die Summe der Studienpatienten festgelegt:

1264 Hunde entsprechen 95 % einer herzgesunden Population, nach den bisher etablierten Referenzwerten.

→ 1331 Hunde entsprechen 100 % der herzgesunden Population.

→ 33,5 Hunde entsprechen jeweils 2,5 % der herzgesunden Population, die kardiale Messwerte über und unter dem Referenzintervall aufweist.

→ 67 Hunde mit geringfügig abweichenden Messwerten wurden zu den 1264 Hunden hinzugefügt um eine Gesamtpopulation von 100 % zu erreichen

Diese Studienpopulation wurde nach der ersten Analyse in 2 Gruppen unterteilt. Gruppe 1 beinhaltet nur Hunde, die den Windhunderassen zugeordnet werden können und umfasst 118 Tiere, Gruppe 2 besteht aus allen anderen Rassen und Mischlingen, die nicht den Windhunderassen zugeordnet werden können und zählt 1213 Tiere.

## **2. Simpson-Scheibchensummations-Methode**

### **2.1. Intra-Observer-Reliabilität**

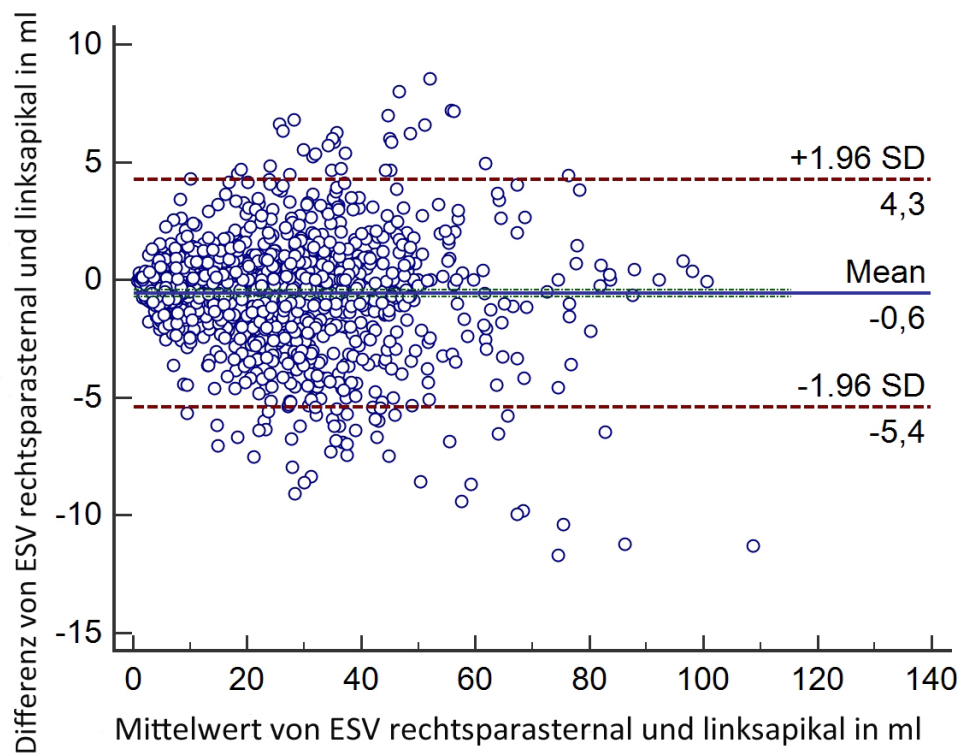
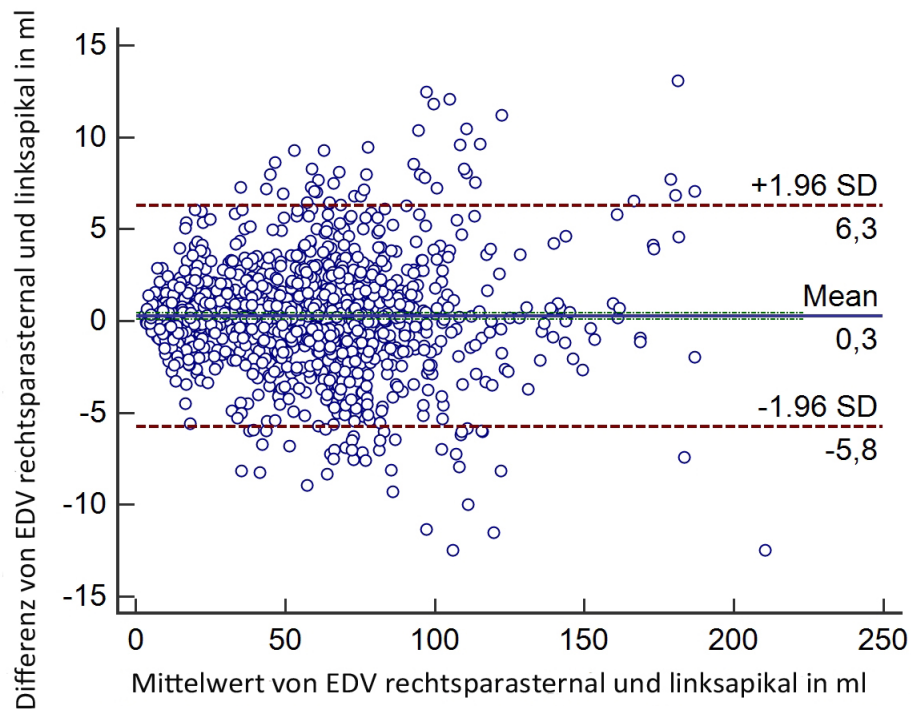
Die Intra-Observer-Reliabilität wies mit Werten von 3,46 % bzw. 8,62 % für die rechtsparasternale Längsachse in der Diastole bzw. in der Systole sowie mit 4,11 % bzw. 4,87 % für den linksapikalen Vierkammerblick in der Diastole bzw. in der Systole eine gute Übereinstimmung auf. Eine gute Inter-Observer-Variabilität konnte bereits in vorangegangenen Studien belegt werden (WESS et al., 2010b; SMETS et al., 2014).

### **2.2. Übereinstimmung der gemessenen Volumina von rechts- und linksparasternalen Aufnahmen**

Die Volumina der rechtsparasternalen und linksapikalen Aufnahmen wiesen einen signifikanten Unterschied auf (EDV  $p = 0,0043$ , ESV  $p < 0,0001$ ). Allerdings zeigte sich, dass der Mittelwert um lediglich 0,2 ml (EDV) bzw. 1,2 ml (ESV) abwich, sodass hier keine klinische Relevanz gesehen wird. Die Bland-Altman-Analyse ergab bei einem Mittelwert von 0,3 (EDV) und -0,6 (ESV)



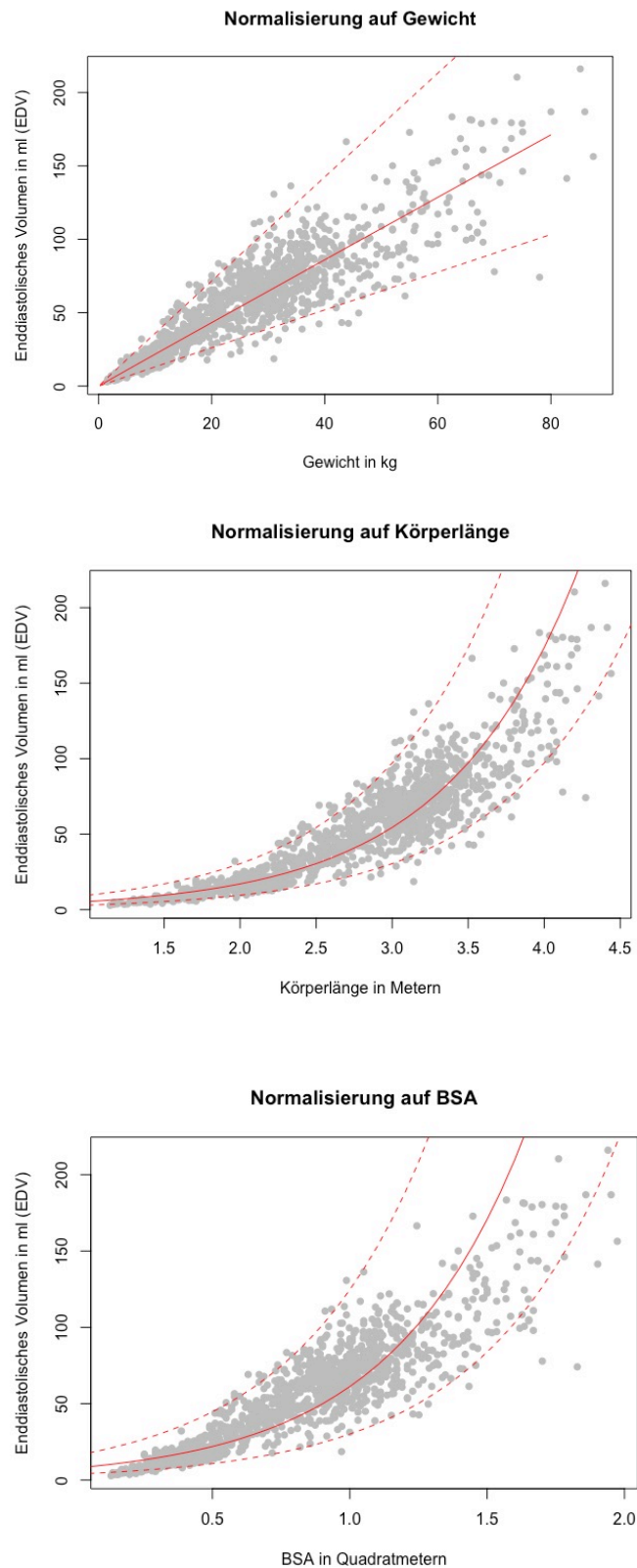
Übereinstimmungsgrenzen von -5,8 bis 6,3 ml in der Diastole und -5,4 bis 4,3 in der Systole (vgl. Abb. 18) und konnte keine systematische Über- oder Unterschätzung einer Seite verzeichnen. Aus diesem Grund wurde für die folgenden Auswertungen der Volumina ein Mittelwert aus den rechts- und linksparasternalen Aufnahmen verwendet (EDV biplan, sowie ESV biplan).



**Abbildung 18:** Bland-Altman-Analyse des enddiastolischen (oben) und endsystolischen (unten) Volumens im rechtsparasternalen und linksapikalen Vierkammerblick (EDV: enddiastolisches Volumen, ESV: endsystolisches Volumen).

### 2.3. Referenzwerte

Bei der Erstellung von Referenzwerten musste als Erstes der Frage der Bezugsgröße nachgegangen werden. Allgemeine Regeln der Biologie besagen, dass sich gleiche Einheiten am besten miteinander vergleichen lassen. So veröffentlichten CORNELL und seine Mitarbeiter 2004 eine These, in der sie auf die Vergleichbarkeit der Einheiten hinwiesen. Sie stellten einen bestmöglichen Zusammenhang zwischen dem im M-Mode gemessenen linksventrikulären inneren Diameter (LVID) und der Körperlänge, einer gemessenen Fläche im Herzen (z.B. Area-Length-Methode) sowie der Körperoberfläche und Volumina, z.B. gemessen mit der SSSM, und Körpergewicht in Kilogramm dar. Jedoch sahen Studien, die in der jüngeren Vergangenheit Referenzwerte für die SSSM bei einzelnen Rassen erstellt haben, die Körperoberfläche (body surface area, BSA) als bestmögliche Bezugsgröße an und veröffentlichten die Referenzwerte in Bezug auf diese Größe. Die graphische Darstellung der linearen Regression mit den Bezugsgrößen Gewicht, BSA und Körperlänge konnte zeigen, dass die Größe Gewicht in Kilogramm einen bestmöglichen Bezug zu den linksventrikulären Volumina, gemessen mit der SSSM, darstellt. Die nächste Überlegung galt einem Modell für die Erstellung von Referenzwerten. Bisher veröffentlichte Referenzwerte wurden stets mit einem linearen Modell, sprich einer linearen Regression berechnet. Mithilfe des computergestützten Statistikprogramms R wurde zuerst ein lineares Modell erstellt. Hier ergaben sich die gleichen Probleme wie bei vorangegangenen Arbeiten: negative Prädiktionsintervalle im niedrigen Gewichtsbereich und sehr weite Prädiktionsintervalle im oberen Gewichtsbereich bei Logarithmierung der Daten (vgl. Abb. 23 im Anhang). Daher wurde zusätzlich ein additives Modell erarbeitet, mit welchem der Effekt des Gewichts ohne Annahme der Linearität auf die Verteilung geschätzt wurde. Die graphische Darstellung dieses Modells zeigte keine strenge Gerade, sondern vielmehr einen kurvigen Verlauf. Aus der vergleichenden Grafik von linearem und additivem Modell ging hervor, dass das additive Modell den vorhandenen Daten besser angepasst werden kann als ein lineares Modell. Die Probleme der negativen Werte im niedrigen Gewichtsbereich lassen sich somit umgehen (s. Abb. 19). Ein rein



**Abbildung 17:** Graphische Darstellung der linearen Regression mit den Bezugsgrößen Gewicht in Kilogramm, Körperoberfläche (BSA) in Quadratmetern und Körperlänge in Metern.

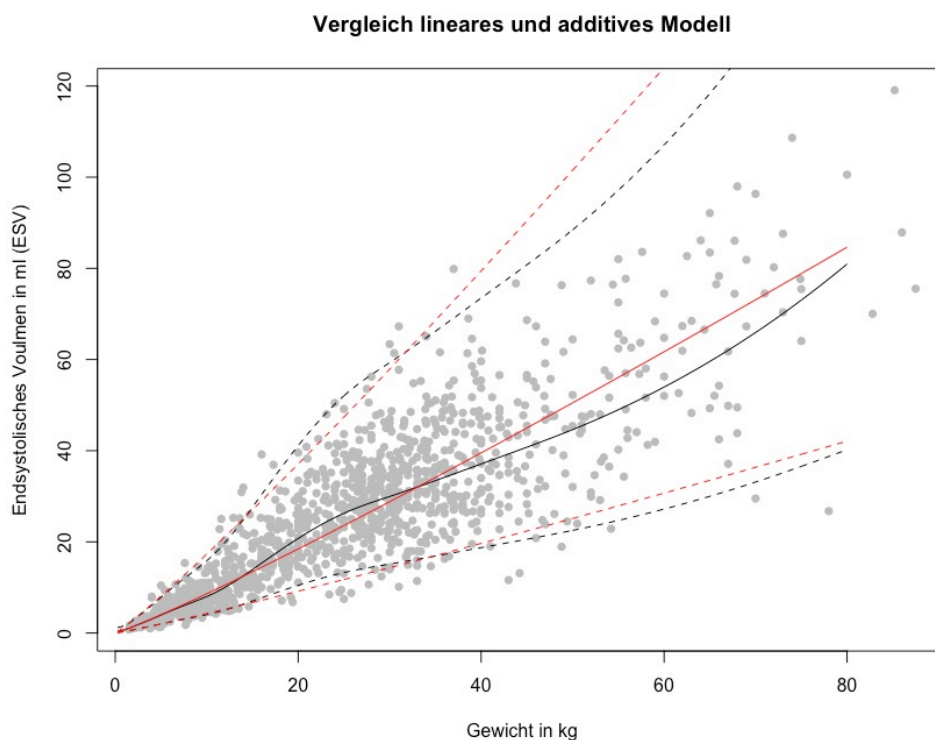
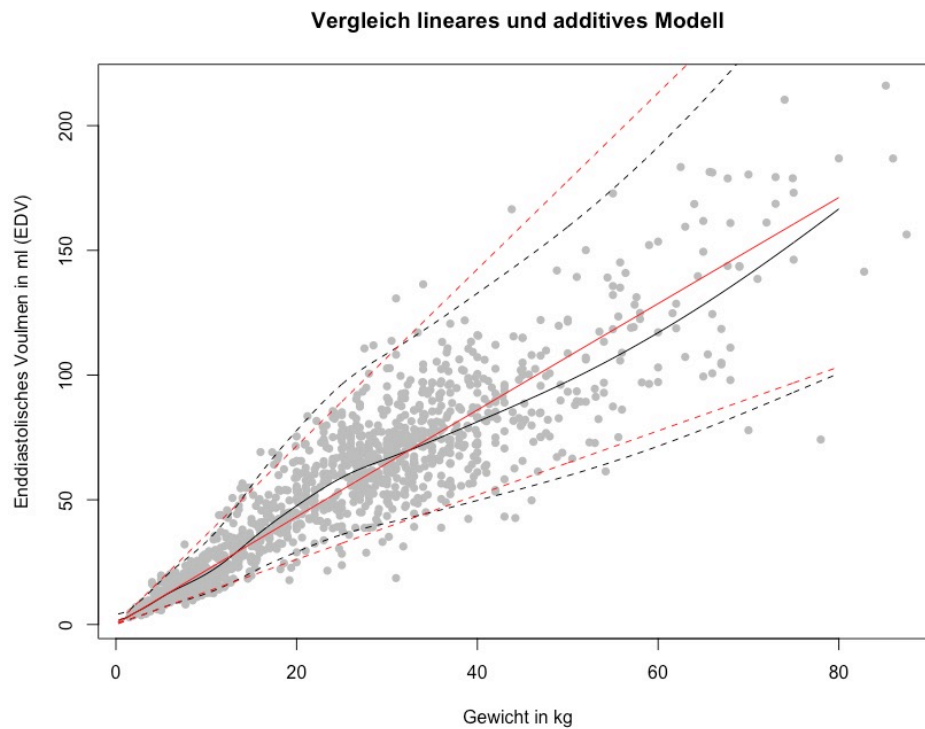
lineares Modell ist für die Modellierung des Gewichtseffektes auf die Zielgröße also nicht sinnvoll. Diese Verbesserung wurde mit dem Likelihood-Quotienten-Test überprüft und stellte sich als signifikant heraus ( $p = < 0,0001$ ).

Da ein Prädiktionsintervall für die gesamte Studienpopulation eine zu große Spanne aufwies, die nicht allen Rassen gerecht werden kann, wurde durch Aufteilung der Studienpopulation Abhilfe geschaffen. Aufgrund der Tatsache, dass Windhunderassen tendenziell höhere Werte als der Referenzbereich aufweisen, sind in der vorliegenden Studie die Referenzintervalle für die Werte der SSSM in 2 Gruppen unterteilt: Gruppe 1 beinhaltet Referenzwerte nur für Windhunderassen, klassifiziert nach Gruppe 10 der FCI, Gruppe 2 umfasst die Referenzwerte für alle anderen Rassen und Mischlinge, welche nicht der Windhunderassen nach Gruppe 10 der FCI zugeordnet werden können.

**Tabelle 1:** Windhunderassen nach der Klassifikation des FCI (Fédération Cynologique Internationale) bzw. sogenannte Sighthounds nach den Richtlinien des UKC (United Kennel Club) – nicht aufgeführt sind in Europa nicht anerkannte Rassen.

Afghanischer Windhund
Azawakh
Barsoi
Greyhound
Irischer Wolfshund
Italienisches Windspiel
Polnischer Windhund (Chart Polski)
Saluki
Schottischer Hirschhund (Deerhound)
Sloughi
Spanischer Windhund (Galgo)
Ungarischer Windhund (Magyar Agar)
Whippet

Die anschließend eingezeichneten Prädiktionsintervalle wurden tabellarisch dargestellt und sind in Tab. 3 und 4 einzusehen.



**Abbildung 19:** Graphische Darstellung und Vergleich des linearen Regressionsmodells (rote Linien) mit dem additiven Modell (schwarze Linien). Dargestellt sind die oberen und unteren Prädiktionsgrenzen (gestrichelte Linien) sowie der Mittelwert (durchgezogene Linie). Die grauen Punkte geben die Patienten der Gesamtpopulation wieder.

Die Unterschiede zwischen dem additiven und dem linearem Modell kommen besonders in den sehr niedrigen Gewichtsbereichen sowie in den sehr hohen Gewichtsbereichen zum Tragen. Im niedrigen Gewichtsbereich ist, wie bereits erläutert, insbesondere der untere Cut-off des Prädiktionsintervalls nun nicht mehr negativ. Zusätzlich ist der obere Gewichtsbereich jetzt durch einen engeren Referenzbereich als beim linearen Modell gekennzeichnet. Auch wenn aufgrund niedriger Patientenanzahl die Aussagekraft ab einem Gewicht von 40 kg abnimmt, kann doch ein deutlicher Unterschied zwischen dem linearen und dem additiven Modell zugunsten des letzteren ausgemacht werden.

**Tabelle 3:** Referenzwerte für das linksventrikuläre Volumen gemessen mit der SSSM in Milliliter, tabellarisch sortiert nach Gewicht in Kilogramm für Gruppe 1 (nur Windhunderassen)

Gewicht	Diastole		Systole	
	unteres PI	oberes PI	unteres PI	oberes PI
1	2,4	12,9	0,9	5,1
2	3,4	14,7	1,3	5,9
3	4,9	16,9	1,9	6,9
4	6,7	19,7	2,7	8,3
5	9,1	23,7	3,8	10,1
6	11,8	29,0	5,0	12,5
7	14,7	35,3	6,3	15,4
8	17,5	41,6	7,6	18,3
9	20,1	47,3	8,9	21,0
10	22,4	52,5	10,0	23,5
12,5	28,3	65,4	12,8	29,8
15	33,8	78,0	15,5	35,9
17,5	38,8	89,5	18,0	41,6
20	43,3	99,9	20,2	46,8
22,5	47,4	109,1	22,3	51,5
25	50,9	117,2	24,2	55,7
27,5	54,1	124,3	25,8	59,5
30	57,2	131,3	27,5	63,1
32,5	60,6	139,2	29,2	67,1
35	64,3	147,7	30,9	71,2
37,5	68,1	156,5	32,7	75,4
40	71,6	165,0	34,4	79,4
42,5	74,7	172,4	35,8	82,9
45	77,4	178,8	37,1	85,9
47,5	79,8	184,5	38,2	88,6
50	82,1	189,9	39,3	91,1
52,5	84,4	195,4	40,3	93,8

55	86,7	201,0	41,4	96,5
57,5	89,0	206,7	42,6	99,3
60	91,4	212,6	43,7	102,3
62,5	93,7	218,7	44,9	105,4
65	96,1	224,9	46,0	108,6
67,5	98,4	231,4	47,2	112,0
70	100,7	238,2	48,3	115,6
72,5	102,9	245,3	49,5	119,4
75	105,1	252,8	50,6	123,5
77,5	107,1	260,7	51,7	127,9
80	109,0	269,2	52,7	132,6

**Tabelle 4:** Referenzwerte für das linksventrikuläre Volumen gemessen mit der SSSM in Milliliter, tabellarisch sortiert nach Gewicht in Kilogramm für Gruppe 2 (Studienpopulation ohne Windhunderassen)

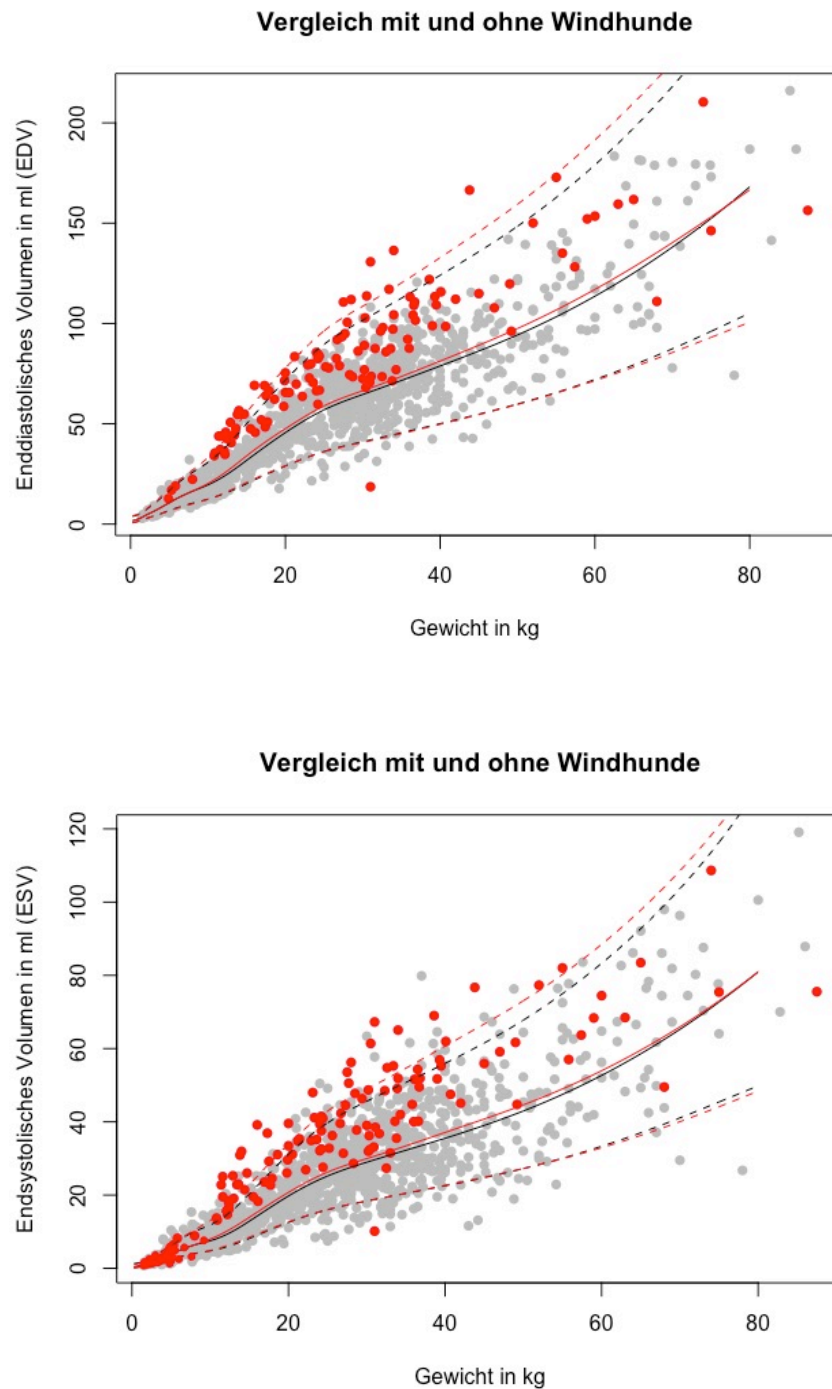
Gewicht in kg	Diastole		Systole	
	unteres PI	oberes PI	unteres PI	oberes PI
1	1,4	4,7	0,4	1,5
2	2,8	7,2	0,9	2,3
3	4,0	10,1	1,4	3,5
4	5,4	13,3	1,9	4,8
5	6,8	16,8	2,5	6,2
6	8,1	20,1	3,1	7,6
7	9,3	23,1	3,6	9,0
8	10,4	25,8	4,1	10,1
9	11,4	28,2	4,4	11,0
10	12,4	30,8	4,8	11,8
11	13,6	33,8	5,2	13,0
12	15,0	37,3	5,8	14,4
13	16,6	41,2	6,5	16,2
14	18,4	45,5	7,3	18,2
15	20,2	50,1	8,2	20,3
16	22,0	54,6	9,1	22,5
17	23,8	59,0	9,9	24,7
18	25,6	63,4	10,8	26,9
19	27,3	67,6	11,7	29,1
20	29,0	71,8	12,5	31,2
22,5	32,9	81,4	14,4	35,8
25	36,2	89,6	16,0	39,7
27,5	38,8	96,1	17,3	42,9
30	41,1	101,6	18,4	45,6
32,5	43,3	107,1	19,5	48,2
35	45,5	112,6	20,5	50,8
37,5	47,8	118,3	21,5	53,3
40	50,1	124,0	22,5	56,0
42,5	52,4	129,9	23,6	58,7

45	54,8	135,8	24,8	61,5
47,5	57,3	142,0	26,0	64,5
50	59,9	148,5	27,2	67,8
52,5	62,7	155,4	28,6	71,3
55	65,6	162,8	30,1	75,0
57,5	68,7	170,7	31,6	79,0
60	72,1	179,0	33,3	83,3
62,5	75,6	187,9	35,1	87,8
65	79,3	197,4	37,0	92,7
67,5	83,3	207,4	39,0	98,0
70	87,4	218,1	41,1	103,6
72,5	91,7	229,4	43,2	109,7
75	96,1	241,6	45,4	116,3
77,5	100,6	254,6	47,6	123,6
80	105,2	268,6	49,8	131,6

Im graphischen Vergleich von Referenzintervallen der gesamten Studienpopulation und den Referenzintervallen der Gruppe 2, der Gesamtpopulation ohne Windhunderassen, zeigt sich ein deutlicher Unterschied. Der Referenzbereich wurde durch die Trennung der Windhunderassen von den anderen Hunden enger und hat dementsprechend eine höhere Aussagekraft.

Vergleicht man weitere Rassen mit den neuen Referenzintervallen, so lassen sich zum Teil deutliche Tendenzen ausgemachen, die im Klinikalltag berücksichtigt werden sollten (vgl. hierzu Tab. 23-28 im Anhang).





**Abbildung 20:** Graphischer Vergleich der diastolischen (oben) und systolischen (unten) Prädiktionsintervalle der Gesamtpopulation inklusive Windhunderassen (rote Linien) mit den Prädiktionsintervallen der Population ohne Windhunderassen (schwarze Linien). Die roten Punkte stellen die Windhunderassen, die grauen Punkte alle anderen Hunde dar. Eingezeichnet sind jeweils die oberen und unteren Prädiktionsgrenzen (gestrichelte Linien) sowie der Mittelwert (durchgezogene Linien).

## V. DISKUSSION

### 1.1.1. Erstellung von Referenzintervallen der Simpson-Scheibchensummations-Methode

Zur Beurteilung der linksventrikulären Dimensionen sind verschiedene Ansätze möglich. Die subjektive Einschätzung ist ein wichtiger Teil der Untersuchung, jedoch als alleiniges Kriterium nicht ausreichend. Die Vermessung des Herzens anhand von Strecken durch den Motion-Mode (M-Mode) ist in der Tiermedizin zwar die am häufigsten eingesetzte Methode, birgt aber aufgrund der punktuellen Vermessung die Gefahr, den Ventrikel schief anzuschneiden und dementsprechend falsche Ergebnisse zu erhalten. Volumenmessungen stellen in der 2D-Technik aktuell die verlässlichste Methode dar. Jedoch sollte hier darauf geachtet werden, Volumina nicht durch Streckenmessungen, wie bei der Teichholz-Methode, zu berechnen, sondern unabhängig von der Annahme einer fixen geometrischen Form. Eine Möglichkeit hierfür stellt die Simpson-Scheibchensummations-Methode dar, welche zur Zeit Goldstandard in der Humanmedizin (LANG et al., 2006) ist und auch bereits in der Tiermedizin breiten Einsatz findet. Daher war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, Referenzwerte für die Simpson-Scheibchensummations-Methode beim Hund zu entwickeln. Es wurden bislang Referenzwerte für Dobermann, Boxer, Whippet und Saluki, sowie lediglich systolische Referenzwerte für die Deutsche Dogge (WESS et al., 2010b; STEPHENSON et al., 2012; SMETS et al., 2014; SECKERDIECK et al., 2015) veröffentlicht. HOLLER und Mitarbeiter empfehlen die SSSM als Goldstandard für die Diagnose der DCM (HOLLER & WESS, 2014). Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Volumenmessung eine deutlich genauere Einschätzung der Ventrikeldimensionen ermöglicht, da sie im Vergleich zu Strecken- (M-Mode) oder Flächenmessungen, die nur an einer Stelle des Ventrikels bestimmt werden, den gesamten Ventrikel vermisst und das Volumen berechnet. Die Überlegenheit der SSSM gegenüber der Teichholz-Methode als Volumenmessung konnte bereits in früheren Studien mehrfach eindrücklich belegt werden. Die steigende Sphärizität des Ventrikels, die mit dem Fortschreiten der Mitralendokardiose einhergeht, wird durch die Teichholz-Methode nicht berücksichtigt, sodass die Werte mit der Teichholz-Messung vor allem im fortgeschrittenen Krankheitsstadium ungenau werden (SERRES et al.,

2008; TIDHOLM et al., 2010). TIDHOLM und Kollegen konnten zeigen, dass Messungen mit der Teichholz Methode das Volumen um den Faktor 2 überschätzen, im Vergleich mit der SSSM und 3D-Techniken (TIDHOLM et al., 2010). Auch bei der DCM ist die SSSM der Teichholz Methode überlegen, wie WESS und Mitarbeiter in einer longitudinalen Studie zeigen konnten (WESS et al., 2010b). Im Vergleich ließen sich für die SSSM gute Übereinstimmungen mit CT-erfassten Volumina darstellen (STOLZMANN et al., 2008). 2009 wurden in einem Teilbereich einer Veröffentlichung Referenzwerte für drei verschiedene rasseunabhängige Gewichtsgruppen festgelegt. Diese Referenzwerte wurden, ebenso wie die für Rassen erstellten Referenzbereiche, nach dem Prinzip der Normalisierung indexiert publiziert. Hierbei teilt man das gemessene Volumen in Milliliter durch die Körperoberfläche (BSA) in Quadratmetern. Diese Normalisierung soll einen einheitlichen Referenzbereich ermöglichen, was jedoch in der Arbeit von GERLACH nur mit Einschränkungen möglich war (GERLACH, 2009). Auch die Referenzwerte der Humanmedizin sind als linksventrikuläres Volumen in ml/Körperoberfläche in  $m^2$  veröffentlicht.

Die Arbeit von CORNELL und Mitarbeiter (2004) vertreten die Theorie, dass sich gleiche Maßeinheiten am besten miteinander vergleichen lassen. Er bewies, dass die von ihm erstellten Referenzwerte des M-Modos am besten mit der Bezugsgröße Körperlänge in ein lineares Verhältnis gesetzt werden konnten. Weitere Überlegungen bezogen sich auf die Volumina des linken Ventrikels in Millilitern gemessen, welche theoretisch am besten mit der Größe Gewicht in Kilogramm korrelieren sollten. Dies konnte jedoch in der Arbeit von GERLACH (2009) nicht bestätigt werden. Hier ließ sich die höchste Korrelation der Volumina in Milliliter mit der Körperoberfläche in Quadratmeter feststellen, dicht gefolgt von Körpergewicht in Kilogramm. SMETS und Mitarbeiter (2014) konnten jedoch schon 2014 zeigen, dass sich die linksventrikulären Volumina besser mit dem Körpergewicht als mit der Körperoberfläche in Korrelation bringen lassen.

Im Vergleich zu bis dato veröffentlichten Studien über Referenzwerte für bestimmte Rassen kann die vorliegende Studie eine besonders hohe Anzahl an Patienten vorweisen. Die bisherigen Referenzwerte wurden bisher ausnahmslos wie in der Humanmedizin auf BSA indexiert veröffentlicht (GERLACH, 2009; WESS et al., 2010b; STEPHENSON et al., 2012; SMETS et al., 2014; SECKERDIECK et al., 2015).

## 1.2. Erhebung der Daten

Tiere, die in die Studie aufgenommen wurden, mussten als herzgesund klassifiziert werden. Dies geschieht normalerweise nach den M-Mode-Referenzwerten von CORNELL und Mitarbeitern (2004). Diese Referenzwerte beschreiben ein 95 % Prädiktionsintervall, welches besagt, dass 95 % aller herzgesunden Hunde Messungen innerhalb dieses Bereiches aufweisen. Die restlichen 5 % weisen jedoch Messungen außerhalb dieses Bereiches auf, davon 2,5 % über und 2,5 % unter dem Referenzbereich. Um zu vermeiden, dass in dieser Studie ein Referenzbereich erstellt wird, der auf einer Population beruht, welche nur zu 95 % der herzgesunden Gesamtpopulation entspricht, wurden zusätzlich 5 % mit abweichenden Messungen eingeschlossen. Diese Hunde wiesen lediglich geringfügig abweichende Messwerte auf, wurden jedoch von erfahrenen Kardiologen als herzgesund eingestuft.

Weiterhin wurden nicht alle Hunde der Rassen Dobermann, Boxer, Saluki und Whippet, die an dieser Fakultät vorgestellt und als herzgesund klassifiziert wurden in die Studie mit eingeschlossen. Aufgrund der häufigeren Vorstellung dieser Rassen, wurden diese lediglich in einer durchschnittlichen Anzahl ( $n = 24$  für Salukis und Whippets,  $n = 26$  für Dobermänner und Boxer) hinzugefügt, um eine Überrepräsentation zu vermeiden.

Voraussetzungen der echokardiographischen Untersuchung der Hunde waren eine korrekte Schalltechnik sowie einwandfreie Messungen. Bei der Anfertigung der echokardiographischen Bilder wurde im rechts- und linksparasternalen Vierkammerblick insbesondere darauf geachtet, den linken Ventrikel in seiner vollständigen Länge und Breite darzustellen und vollumfänglich abzubilden. Weiterhin sollte bei einer idealen Aufnahme die Aorta nicht erscheinen (Fünfkammerblick) und gegebenenfalls die Schallkopfposition geändert werden. Auch Atemartefakte durch die Lunge mussten durch Veränderung der Schallposition ausgeschlossen werden, da anderweitig eine fehlerfreie Messung der zwei Herzzyklen nicht garantiert werden kann. Weniger erfahrene Untersucher neigen dazu, für den linksapikalen Vierkammerblick zu weit dorsal zu schallen, um einen besseren Kontakt mit der Brustwand zu bekommen, was den linken Ventrikel jedoch verkürzt (WESS et al., 2010b). Die Aufnahmen der

vorliegenden Studie wurden ausschließlich von diplomierten Tierärzten oder unter deren Anleitung angefertigt. So konnten etwaige Fehler beim Schallen zeitnah erkannt und unter Anleitung behoben werden. Um eine Unterschätzung des Ventrikelvolumens zu vermeiden, wird in der Humanmedizin die Anfertigung von 2 Bildern in orthogonalen Schnittebenen empfohlen (LANG et al., 2005). Die Aufnahme einer Ebene ist in der Tiermedizin potentiell genauer als in der Humanmedizin, da die regional myokardialen Dysfunktionen aufgrund von Myokardinfarkten beim Tier weniger häufig sind als beim Menschen (WESS et al., 2010b). Deshalb wurde in dieser Studie eine monoplane Aufnahme als ausreichend angesehen. Der linke Ventrikel wurde in den Aufnahmen der linken und rechten Seite anschließend vermessen und die Volumina miteinander verglichen.

### **1.3. Überprüfung der Daten**

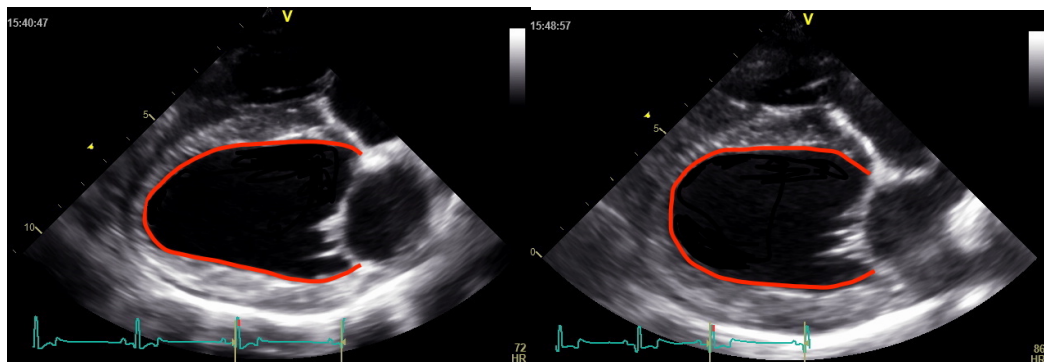
Nach den Richtlinien zur Erstellung von Referenzbereichen des Komitees für Qualitätssicherung und Laborstandards (Quality Assurance and Laboratory Standards Committee = QUALS) der Amerikanischen Gesellschaft für klinische Pathologie in der Veterinärmedizin wurden die Daten zunächst auf mögliche Ausreißer hin untersucht (FRIEDRICHS et al., 2012). Die vorliegende Arbeit favorisiert aufgrund der Datenmenge die Methode von Horn, die jeweils mehrere Extremwerte an den oberen und unteren Grenzen identifiziert (FRIEDRICHS et al., 2012). Es werden dabei jene Werte herausgefiltert, welche die Interquartilsgrenzen nach Tukey überschreiten. Diese Interquartilsgrenzen werden mit den 25. und 75. Perzentilen (IQ1 und IQ3) und dem Interquartilsabstand (interquartile range = IQR) nach folgenden Formeln berechnet:  $IQ1 - 1,5 \cdot IQR$  und  $IQ3 + 1,5 \cdot IQR$ . Der IQR ist die Differenz aus dem 75. und dem 25. Perzentil (HORN & PESCE, 2003, 2005). Ausreißer wurden in dieser Arbeit nach Horn und Tukey identifiziert und erneut untersucht. Hierfür wurden die Ultraschallaufnahmen nochmals inspiziert, auf Übertragungs-, Mess- oder Klassifizierungsfehler kontrolliert und gegebenenfalls ausgeschlossen.

Die Intra-Observer-Reliabilität wies gute Werte der Korrelation auf und in vorangegangenen Studien konnte bereits eine gute Inter-Observer-Variabilität an dieser Fakultät belegt werden, sodass auf eine erneute Überprüfung verzichtet

wurde (WESS et al., 2010b; SMETS et al., 2014).

#### 1.4. Reproduzierbarkeit der Daten

Weiterhin wurde die Übereinstimmung der rechts- und linksparasternalen Messungen geprüft. Hierbei lässt sich im Nachhinein nochmals anhand der Bildqualität das korrekte Messen überprüfen. Mit der Bland-Altman-Analyse werden die Mittelwerte gegen die Differenzen der einzelnen Messungen in eine Grafik aufgetragen, aus der Ausreißer und standardisierte Fehler ersichtlich werden. Stellt sich die Aufnahme als unterschätzt dar, so kann dies daran liegen, dass der Ventrikel nicht vollständig aufgenommen wurde. Im rechtsparasternalen Längsachsenblick sollte der Ventrikel parallel zur Sonde dargestellt werden und zur Korrektur der Schallkopf weiter kranial angesetzt werden, um den Ventrikel in seiner vollen Länge abbilden zu können (vgl. Abbildung 21). Auch im linksapikalen Vierkammerblick kann eine Unterschätzung des Ventrikels vorkommen, weil nicht weit genug vom Sternum aus geschallt oder die Schallkopfposition zu weit kranial angesetzt wird. In dieser Situation sind Korrekturen hinsichtlich Position und Anschallwinkel dringend angeraten. Weiterhin sollte eine Überlagerung der Lunge vermieden



**Abbildung 21:** Vergleich zwischen zwei Aufnahmen der rechtsparasternalen Längsachse. Eine Schallkopfposition zu weit kaudal (links) bewirkt eine unvollständige Abbildung des Ventrikels. Im rechten Bild ist der Schallkopf einen Interkostalspalt weiter kranial angesetzt, sodass der Ventrikel in seiner kompletten Form abgebildet wird.

werden, da sich sonst die endokardialen Grenzen bei der Messung der SSSM nicht eindeutig verfolgen lassen. Dies kommt hauptsächlich bei stark hechelnden Tieren zum Tragen. Zur Korrektur kann der Schallkopf im rechtsparasternalen

Längsachsenblick einen Interkostalspalt weiter kranial und im linksapikalen Vierkammerblick weiter kaudal angesetzt werden, um eine Überlagerung durch die Lunge zu vermeiden. Nachdem die Untersuchung der Übereinstimmung ohne größere Abweichungen ausfiel, wurde für die weitere Arbeit ein Mittelwert aus den beiden Messungen gebildet (Biplan-Wert).

### **1.5. Erstellen eines Referenzbereiches**

In der vorliegenden Arbeit wurde anfangs nach der bestmöglichen körpereigenen Bezugsgröße geforscht und diese in der Größe Gewicht in Kilogramm gefunden (s. Abb. 17). Der Versuch ein Referenzintervall für eine große Population unterschiedlicher Rassen, Größen und Gewichte zu erstellen, gestaltete sich mit der Option der linearen Regression als nicht zufriedenstellend. In der Veröffentlichung von GERLACH wurde, bezugnehmend auf die Hypothesen von LANG und Mitarbeiter (2005) und CORNELL und Mitarbeiter (2004), die Linearität der Volumina mit der Größe Gewicht in Kilogramm, der Körperoberfläche und der Körperlänge untersucht. Eine gute Korrelation zeigte sich für BSA, gefolgt von Gewicht in Kilogramm, sodass weder die Aussage von LANG und Mitarbeiter (2005) noch von CORNELL und Mitarbeiter (2008) klar widerlegt oder bestätigt werden konnte (GERLACH, 2009). Die Arbeit von GERLACH (2009) beschreibt folgende Probleme: Wendet man das lineare Modell mit reellen Zahlen an, so ergibt sich für die Referenzwerte im unteren Gewichtsbereich ein negativer Wert für die untere Prädiktionsgrenze. Logarithmiert man nun die Werte, um dieses Problem zu umgehen, wird der Referenzbereich für die höheren Gewichtsbereiche unrealistisch weit. Das lineare Modell ist also in diesem Bereich eingeschränkt und bietet nicht genügend Flexibilität.

Um diese sich einander bedingenden Probleme zu umgehen, wurde ein Modell eingesetzt, das ohne Grundannahme der Linearität oder einer anderen Funktion die Referenzbereiche auf Grundlage der Gewichte bildet. Dieses sogenannte additive Modell (WOOD, 2006) basiert auf einer Unterteilung des Wertebereichs der beobachteten Gewichte in viele kleine Teilintervalle, die an den sogenannten Knotenpunkten aneinandergrenzen. Die Auswirkung des Gewichts auf die Zielgröße wird anschließend je lokales Teilintervall auf Basis einer polynomiellen



Funktion geschätzt. Je mehr Knotenpunkte verwendet werden, desto flexibler ist folglich die globale Funktion des geschätzten Effekts, der grundsätzlich ohne Annahme über die Art der Funktion die Daten überprüft. Es stellte sich heraus, dass der Gewichtseffekt sich zwar annähernd linear, jedoch im mittleren Bereich mit einer kurvigen Abweichung darstellt. Um ein möglichst genaues Prognoseintervall zu erstellen, wurden in dem Bereich mit mehr Daten, also dem niedrigen Gewichtsereich, mehr Knotenpunkte gesetzt, um – basierend auf einer höheren Anzahl an Teilintervallen – der Funktion im niedrigen Gewichtsereich mehr Flexibilität zu ermöglichen. Die hieraus resultierenden Referenzbereiche sind also dem großen Datensatz optimal angepasst und bieten eine verbesserte Möglichkeit, den kardialen Status des Tieres einzuschätzen.

Vorangegangene Studien, die Referenzwerte für spezifische Rassen publizierten, stellten fest, dass Windhunderassen, klassifiziert nach Gruppe 10 der FCI (Fédération Cynologique Internationale) bzw. sogenannte Sighthounds nach den Richtlinien des UKC (United Kennel Club) tendenziell höhere Werte aufweisen, als andere Hunderassen. So sind sowohl die Referenzintervalle für M-Mode-Werte (PAGE et al., 1993; BAVEGEMS et al., 2005; LEHTINEN SM, 2015; SECKERDIECK et al., 2015) als auch für SSSM-Werte (SECKERDIECK et al., 2015) größer als bei vergleichbar großen bzw. schweren Hunden. In den Veröffentlichungen wird ein für Windhunde spezifisches größeres Herz als Sportlerherz diskutiert.

Vergleicht man die Referenzintervalle aus der vorliegenden Studie mit den Werten von Salukis und Whippets (SECKERDIECK et al., 2015), so fallen höhere Volumina bei Windhunden im Vergleich zu anderen Rassen gleichen Gewichts auf. Bereits in der Humanmedizin wurden kardiale Veränderungen bei Sportlern mit dem Begriff „athletisches Herz“ beschrieben (GOTT et al., 1968). Bei Sportlern konnte zum Beispiel im Vergleich zu einer inaktiven Kontrollgruppe eine größere linksventrikuläre Masse dargestellt werden (MORGANROTH et al., 1975). Bisher ist jedoch noch nicht eindeutig geklärt, ob auch bei Windhunderassen die größeren Volumina lediglich auf Training zurückzuführen sind oder ob dies genetisch bedingt ist (PAPE et al., 1986).

Um einen Referenzbereich zu erhalten, der allen Tieren entspricht, ohne dabei Gefahr zu laufen, aufgrund eines zu großen Intervalls pathologische Veränderungen des Volumens nicht früh genug zu detektieren, wurde aufgrund



der vorab genannten Gründe in der vorliegenden Arbeit beschlossen, 2 Gruppen zu bilden. Eine Unterteilung der Studienpopulation in Subgruppen wird in den Richtlinien zur Erstellung von Referenzbereichen des QUALS dann empfohlen, wenn die zu erstellenden Referenzwerte als klinische Entscheidungshilfe dienen und die Literatur bereits Unterschiede der Subgruppenpopulationen dokumentiert hat. Weiterhin ist eine Unterteilung nur empfehlenswert, wenn in den Untergruppen mindestens 40 Individuen eingeordnet werden können (FRIEDRICHS et al., 2012). Unter diesen Voraussetzungen wurde in der vorliegenden Arbeit die gesamte Studienpopulation in zwei Subgruppen unterteilt. Somit gibt es nun einen Referenzbereich nur für Windhunderassen (Gruppe 1 mit  $n = 118$ ) und einen Referenzbereich für alle anderen Hunde, exklusive der Windhunderassen (Gruppe 2 mit  $n = 1213$ ). Durch die Trennung der Windhunderassen von der restlichen Population ist gewährleistet, dass es aufgrund der höheren Volumina der Windhunderassen nicht zu einem unzutreffend weiten Prädiktionsintervall in Gruppe 2 kommt und kranke Hunde fälschlicherweise als gesund eingestuft werden. Weiterhin sind rassespezifische Referenzbereiche vor allem für die Windhunderassen sinnvoll, wie sie bereits für Whippets und Salukis veröffentlicht wurden. In dieser Studie war die Anzahl der jeweiligen Tiere jedoch zu gering um eigene Referenzbereiche zu etablieren.

Aber auch in Gruppe 2 können rassespezifische Unterschiede ausgemacht werden. Im graphischen Vergleich einzelner Rassen zum gesamten Populationsbereich fällt auf, dass diese zum Teil deutliche Tendenzen innerhalb des Referenzbereiches aufweisen. Deutlich wird dies vor allem bei Berner Sennenhunden, Französischen Bulldoggen, Neufundländern, West Highland White Terriern und Deutschen Doggen, wobei die ersten vier Rassen vor allem im unteren Bereich des Referenzbereichs aufzufinden sind, wohingegen die Deutsche Dogge hauptsächlich im oberen Bereich des Referenzbereiches dargestellt wird (Vgl. hierzu Abb. 23-28). Diese Unterschiede lassen darauf schließen, dass die unterschiedlichen Rassen und damit einhergehenden Unterschiede in der Körperform auch einen Einfluss auf die Herzform und -größe haben. So liegt die Vermutung nahe, dass besonders tiefbrüstige Hunde, wie vor allem die Windhunde, aber auch Deutsche Doggen ein größeres kardiales Volumen aufweisen, als gedrungene Hunde wie z.B. Französische Bulldoggen oder West Highland White Terrier. Wie bereits diskutiert, könnte der Unterschied hierfür in

der ursprünglichen Nutzung gefunden werden. Windhunde oder Doggen wurden jagdlich eingesetzt, sodass eine hohe sportliche Anforderung bestand. Französische Bulldoggen hingegen gehören den Begleithunden an und sportliche Höchstleistung wird von ihnen nicht gefordert. Im Vergleich der bisher publizierten systolischen Referenzwerte für die Deutsche Dogge (STEPHENSON et al., 2012) mit den Referenzwerten der Gruppe 2, fällt auf, dass sich die von STEPHENSON veröffentlichten Referenzwerte der Deutschen Dogge im mittleren Bereich des Referenzintervalls der gleichen Gewichtsgruppe in der Gruppe 2 dieser Studie befinden (ca. 65 kg).

Bei den bisher veröffentlichten Referenzwerten fällt eine einheitliche Normalisierung der Werte auf (Erstellung eines Indexes). Hierbei handelt es sich um die Bezugnahme auf einen körpereigenen Parameter, sodass bei der Messung ein einheitliches Ergebnis für jegliche Größe abgelesen werden kann. Dies erleichtert dem Praktiker das Auffinden des richtigen Referenzintervalls in einer Tabelle. Im Falle von kardialen Dimensionen kann die Normalisierung auf einen herzinternen oder einen herzexternen Parameter erfolgen. Hierbei sind vor allem die unterschiedlichen Körpergrößen und -formen, wie auch der Ernährungszustand des jeweiligen Hundes zu berücksichtigen. So können Hunde mit dem gleichen Körpergewicht sehr unterschiedliche Voraussetzungen für die Herzgröße und dessen Volumen haben, wie am Beispiel eines großen, aber dünnen Greyhound mit ca. 25 kg im Vergleich zu einer kleinen, aber dafür breiten und kräftigen Englischen Bulldogge mit dem gleichen Gewicht zu sehen ist. Die bisherige Normalisierung bezieht sich in den genannten Arbeiten (WESS et al., 2010b; STEPHENSON et al., 2012; SMETS et al., 2014; SECKERDIECK et al., 2015) jedoch, wie auch in der Humanmedizin, auf die Größe der Körperoberfläche, die der Theorie von CORNELL nach eigentlich nach den allometrischen Hypothesen eine Proportionalität mit kardialen Flächen eingehen sollte. Die Indexierung auf die Körperoberfläche soll hier eine Möglichkeit aufzeigen, die unterschiedlichen Körpergrößen der Hunde als Faktor bei der Referenzwerterstellung zu minimieren. Da die Körperoberfläche bei kleinen Hunden relativ größer ist als bei großen, soll auf diese Weise ein Ausgleich erreicht werden. In der Arbeit von GERLACH konnte allerdings kein einheitlicher Referenzbereich für alle Tiere erstellt werden, da zwischen einzelnen Gruppen ein signifikanter Unterschied bestehen blieb (GERLACH, 2009). Weiterhin ist zu

beachten, dass die Berechnung der Körperoberfläche nach CORNELL nur eine mathematische Abwandlung der Körpergröße Gewicht in Kilogramm ist. Normalisiert man die erstellten Werte auf die Körperoberfläche, müssen diese im Anschluss wieder in die ursprüngliche Größe Gewicht zurückgerechnet werden. Die vorliegende Arbeit verzichtet auf eine Normalisierung der Ergebnisse, da hier auch die Tatsache berücksichtigt wurde, dass die Umrechnung des KGW auf BSA, sowie die Normalisierung der Volumina auf BSA nicht von allen Ultraschallgeräten automatisch erfolgen kann, sondern nachträglich durch den Untersucher erfolgen muss. Dadurch ergeben sich für den Kardiologen zusätzliche Arbeitsschritte, welche die Handhabung und den Einsatz von normalisierten Referenzbereichen erschweren könnten.

### **1.6. Limitationen**

Eine Limitation der vorliegenden Studie ergab sich daraus, dass die Auswahl gesunder Hunde nur anhand der kardialen Untersuchung getroffen wurde. Mögliche unterliegende symptomlose Erkrankungen, die das Kreislaufsystem und damit die echokardiographischen Befunde beeinflussen, wurden nicht sicher durch eine weiterführende Diagnostik ausgeschlossen.

Die Ultraschalluntersuchungen wurden von verschiedenen Untersuchern aufgenommen. Die Inter-Rater-Variabilität der Simpson-Scheibchensummations-Methode ist an dieser Fakultät jedoch mit 5,7 % – 6,5 % für die rechtsparasternale Aufnahme sowie 2,4 % – 5,8 % für die linksparasternale Aufnahme als niedrig veröffentlicht (WESS et al., 2010b).

Des Weiteren ist der Referenzbereich ab 40 kg Körpergewicht aufgrund der geringeren Datenanzahl ( $n = 190$ ) nicht mehr so aussagekräftig wie in den niedrigen Gewichtsbereichen. Um eine ähnlich starke Aussagekraft treffen zu können, muss die Studie mit einer größeren Anzahl schwerer Hunde (ab 40 kg) wiederholt werden. Anhand der umfangreichen Studienpopulation lässt sich jedoch erkennen, dass Tiere über 40 kg erheblich seltener vorgestellt werden als Hunde der niedrigen Gewichtsgruppen, sodass eine höhere Patientenanzahl für diese Arbeit nicht erreichbar war. Dennoch ist es möglich, mittels des erstellten Referenzbereichs schwerere Hunde zu klassifizieren und eine Annahme über deren kardialen Status zu treffen. Bei der Diagnosestellung sollte jedoch auf

individuelle sowie rassespezifische Variationen eingegangen werden und eine mögliche Fehlinterpretation aufgrund des weiten Referenzintervalls im höheren Gewichtsbereich berücksichtigt werden.

Die in der Humanmedizin deutliche Verminderung der Volumina mit Zunahme des Alters konnte in der Tiermedizin bisher nicht bewiesen werden. Trotzdem ist es nicht auszuschließen, dass sich auch beim Tier die kardialen Dimensionen mit Fortschreiten des Alters verändern. Um diese Theorie zu belegen, bedarf es jedoch weiterer Studien.

### **1.7. Aussichten**

Aufgrund der in dieser Arbeit ermittelten Referenzwerte kann die SSSM erstmals auf alle Hunde angewendet werden. Für Rassen mit eigenen Referenzbereichen empfiehlt es sich im Zweifel auf die rasseeigenen Referenzwerte zurückzugreifen. Weitere Studien können nun zeigen ob die SSSM, wie bereits beim Dobermann dokumentiert, dem M-Mode überlegen ist. Hierfür wird allerdings ein longitudinales Studiendesign benötigt.

## **VI. ZUSAMMENFASSUNG**

Bei der echokardiographischen Untersuchung des Hundes kommen verschiedene Messungen zum Einsatz. Für die Beurteilung der linksventrikulären Dimensionen galt lange der Motion-Mode als Goldstandard. Jedoch zeigen neuere Studien, dass die aktuell in der Humanmedizin empfohlene Methode zur Vermessung der linksventrikulären Volumina, die Simpson-Scheibchensummations-Methode, auch in der Tiermedizin den bisher genutzten Techniken vorzuziehen ist. Normwerte für die SSSM stehen bisher nur für einzelne Rassen zur Verfügung, konnten hier aber bereits ihre Überlegenheit eindeutig beweisen. In der Diagnose der Dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann gilt die SSSM sogar als Goldstandard.

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, Referenzwerte der Simpson-Scheibchensummations-Methode für alle Hunde zu erstellen, unabhängig von der Rasse. Hierfür wurden 1331 herzgesunde Hunde in die Studie aufgenommen und anhand der aufgezeichneten Daten Referenzwerte für das enddiastolische sowie das endsystolische linksventrikuläre Volumen festgelegt. Die Messungen erfolgten im rechtsparasternalen Längsachsenblick sowie im linksapikalen Vierkammerblick und wurden nach einer Übereinstimmungsprüfung durch die Bland-Altman-Analyse als Biplan-Werte angegeben. Für die statistische Auswertung standen 3 Software-Programme zur Verfügung.

In vorangegangenen Studien wurde bereits mehrfach belegt, dass Tiere, die den Windhunderassen angehören, höhere Werte sowohl im M-Mode als auch bei der Simpson-Scheibchensummations-Methode aufweisen. Die zunächst erstellten Prädiktionsintervalle für die gesamte Studienpopulation stellten sich als zu groß heraus, sodass die Patienten dieser Studie in 2 Gruppen aufgeteilt wurden. Gruppe 1 umfasst nur Windhunderassen, klassifiziert durch die „Gruppe 10–Windhunde“ des FCI (Fédération Cynologique Internationale), Gruppe 2 schließt alle anderen Rassen und Mischlinge ein, die nicht den Windhunderassen zugeordnet werden können. Durch diesen Schritt wurde der Referenzbereich für die Gruppe 1 enger und das Risiko, pathologische Veränderungen nicht rechtzeitig zu detektieren, minimiert.

Im Gegensatz zu bisher veröffentlichten Referenzwerten für die SSSM verzichtet

dieser Arbeit darauf die Volumina auf BSA zu indexieren, sondern sortiert sie tabellarisch nach Gewicht. Da ein additives Modell anstelle einer linearen Regression verwendet wurde, ist die Indexierung auf einen körpereigenen Parameter nicht ohne aufwendige Funktionserstellung möglich, was dem Praktiker die Arbeit mit den Referenzwerten erschwert. Die Tabelle erleichtert dem Kardiologen die Anwendung der neuen Formel, ohne sie selbst berechnen zu müssen.

Mit den vorliegenden Ergebnissen kann nun erstmals die SSSM rasseunabhängig angewendet und jeder Hund mittels SSSM gemessen und beurteilt werden. Zukünftige Studien können dann zeigen, ob die SSSM dem M-Mode wie z.B. beim Dobermann überlegen ist. Hierfür wird allerdings ein longitudinales Studiendesign benötigt.

## VII. SUMMARY

Several methods can be used for the echocardiographic examination on the dog. M-Mode has been the gold standard for measurements of left ventricular dimensions for a long time. Recently published studies show, that the Simpson method of discs, currently the recommended method for left ventricular measurements in human medicine, has also been proven to be the preferred technique in veterinary medicine. Reference values for the Simpson method of discs are currently available for selected breeds, already demonstrating their superiority. The Simpson Method of discs is for the time being the gold standard in the diagnosis of Dilatative Cardiomyopathy in the Doberman Pinscher.

The aim of this study was to establish reference values for the Simpson method of discs for all dogs independently of the breed. Therefore 1331 dogs have been enrolled in this study and enddiastolic as well as endsystolic reference values have been established from the available data. Measurements have been performed from right parasternal long-axis-view as well as from left apical four-chamber-view. Bland-Altman-Analysis showed good agreement, so data were given as biplane values. Three software programs were available for statistical analysis.

Previous studies showed that sighthound breeds revealed higher values in M-Mode as well as in Simpson Method. First prediction intervals on the whole study population turned out to be too wide so patients were divided into two groups. Group 1 includes sighthound breeds according to the classification of the FCI (Fédération Cynologique Internationale) “Group 10 – Sighthounds”, whereas group two includes all other breeds and mixed breeds. Reference values for non-sighthound-breeds have been narrowed and the risk of missing pathologic alterations has been minimized.

In contrast to other studies, this time, the reference values were published without indexation to BSA, but putting the data in tables. By using an additive model instead of the linear regression, the indexation on an endogenous parameter was not easily possible, which would have made it more difficult for practitioners to use the new reference values.

The table simplifies the use of the new formula without the need of calculating themselves.

With the presented results it is now possible to use the Simpson's Method of Discs regardless of the breed and every dog can now be measured and evaluated. Further studies should show the superiority of the Simpson's Method of Discs with regard to the M-Mode measurements, as already shown in the Doberman Pinscher. Therefor longitudinal study designs are required.



## VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Baade H, Schober K, Oechtering G. Echokardiographische Referenzwerte beim West Highland White Terrier unter besonderer Berücksichtigung der Rechtsherzfunktion. Tierärztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere 2002; 30: 172-9.

Batterham A, George K, Whyte G, Sharma S, McKenna W. Scaling cardiac structural data by body dimensions: a review of theory, practice, and problems. International journal of sports medicine 1999; 20: 495-502.

Batterham AM, George KP, Mullineaux DR. Allometric scaling of left ventricular mass by body dimensions in males and females. Medicine and Science in Sports and Exercise 1997; 29: 181-6.

Bavegems V, Van Caelenberg A, Duchateau L, Sys SU, Van Bree H, De Rick A. Vertebral heart size ranges specific for whippets. Veterinary Radiology & Ultrasound 2005; 46: 400-3.

Bayon A, Palacio M, Montes AM, Panizo CG. M-mode echocardiography study in growing Spanish mastiffs. Journal of Small Animal Practice 1994; 35: 473-9.

Beardow AW, Buchanan J. Chronic mitral valve disease in cavalier King Charles spaniels: 95 cases (1987-1991). Journal of the American Veterinary Medical Association 1993; 203: 1023-9.

Bellenger N, Burgess M, Ray S, Lahiri A, Coats A, Cleland J, Pennell D. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance. Are they interchangeable? European heart journal 2000; 21: 1387-96.

Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 1986; 1: 307-10.

Bomassi E, Misbach C, Tissier R, Gouni V, Trehieu-Sechi E, Petit AM, Desmyter A, Damoiseaux C, Pouchelon J-L, Chetboul V. Signalment, clinical features, echocardiographic findings, and outcome of dogs and cats with ventricular septal defects: 109 cases (1992–2013). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2015; 247: 166-75.

Borgarelli M, Buchanan JW. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* 2012; 14: 93-101.

Boswood A, Häggström J, Gordon SG, Wess G, Stepien RL, Oyama MA, Keene BW, Bonagura J, MacDonald KA, Patteson M, Smith S, Fox PR, Sanderson K, Woolley R, Szatmári V, Menaut P, Church WM, O'Sullivan ML, Jaudon JP, Kresken JG, Rush J, Barrett KA, Rosenthal SL, Saunders AB, Ljungvall I, Deinert M, Bomassi E, Estrada AH, Fernandez Del Palacio MJ, Moise NS, Abbott JA, Fujii Y, Spier A, Luethy MW, Santilli RA, Uechi M, Tidholm A, Watson P. Effect of Pimobendan in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study—A Randomized Clinical Trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2016: n/a-n/a.

Brown DJ, Rush JE, MacGregor J, Ross JN, Brewer B, Rand WM. M-Mode Echocardiographic Ratio Indices in Normal Dogs, Cats, and Horses: A Novel Quantitative Method. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2003; 17: 653-62.

Buchanan JW. Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Advances in veterinary science and comparative medicine* 1977; 21: 75.

Buchanan JW. Patent ductus arteriosus morphology, pathogenesis, types and treatment. *Journal of Veterinary Cardiology* 2001; 3: 7-16.

Calvert C, Brown J. Use of M-mode echocardiography in the diagnosis of congestive cardiomyopathy in Doberman pinschers. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1986; 189: 293-7.

Child JS, Krivokapich J, Perloff JK. Effect of left ventricular size on mitral E point to ventricular septal separation in assessment of cardiac performance. American Heart Journal 1981; 101: 797-805.

Cohn PF, Levine JA, Bergeron GA, Gorlin R. Reproducibility of the angiographic left ventricular ejection fraction in patients with coronary artery disease. American Heart Journal 1974; 88: 713-20.

Cornell CC, Kittleson MD, Torre PD, Häggström J, Lombard CW, Pedersen HD, Vollmar A, Wey A. Allometric Scaling of M-Mode Cardiac Measurements in Normal Adult Dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine 2004; 18: 311-21.

Crippa L, Ferro E, Melloni E, Brambilla P, Cavalletti E. Echocardiographic parameters and indices in the normal Beagle dog. Laboratory Animals 1992; 26: 190-5.

Dambach DM, Lannon A, Sleeper MM, Buchanan J. Familial dilated cardiomyopathy of young Portuguese water dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine 1999; 13: 65-71.

De Madron E (1992) Primary acquired mitral insufficiency in adult large breed dogs. Proceedings of the 10th ACVIM Forum. 608-9

de Madron E, Chetboul V, Bussadori C (2015) Clinical Echocardiography of the Dog and Cat. Elsevier Health Sciences

Dell'Italia LJ, Blackwell GG, Pearce DJ, Thorn B, Pohost GM. Assessment of Ventricular Volumes Using Cine Magnetic Resonance in the Intact Dog, A Comparison of Measurement Methods. Investigative Radiology 1994; 29: 162-7.

Detweiler D, Patterson D. The Prevalence and Types of Cardiovascular Disease in Dogs. Annals of the New York Academy of Sciences 1965; 127: 481-516.

Dukes-McEwan J, Borgarelli M, Tidholm A, Vollmar AC, Häggström J. Proposed Guidelines for the Diagnosis of Canine Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology* 2003; 5: 7-19.

Duras-Gomercic M, Gomercic T, Hartmann A, Jawinski S, Klumpp S, Sonntag F, Gomercic H, Kramer M, Mihaljevic M (2009) CT-und MRT-Atlas: Transversalanatomie des Hundes. Georg Thieme Verlag

Ettinger SJ, Feldman EC (2009) Textbook of veterinary internal medicine. Elsevier Health Sciences

Fahrmeir L, Kneib T, Lang S, Marx B (2013) Regression: models, methods and applications. Springer Science & Business Media

Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T Feigenbaum's Echocardiography. © Copyright 2010. Lippincott Williams & Wilkins

Feigenbaum H, Popp RL, Wolfe SB, et al. Ultrasound measurements of the left ventricle: A correlative study with angiocardiology. *Archives of Internal Medicine* 1972; 129: 461-7.

Folland E, Parisi A, Moynihan P, Jones DR, Feldman CL, Tow D. Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques. *Circulation* 1979; 60: 760-6.

Fox PR, Moise NS, Sisson D (1999) Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice. Saunders

Fox PR. Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *Journal of Veterinary Cardiology* 2012; 14: 103-26.

Friedrichs KR, Harr KE, Freeman KP, Szladovits B, Walton RM, Barnhart KF,

Blanco-Chavez J. ASVCP reference interval guidelines: determination of de novo reference intervals in veterinary species and other related topics. *Veterinary Clinical Pathology* 2012; 41: 441-53.

Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology* 1981; 47: 525-31.

Gabriel RS, Klein AL. Modern evaluation of left ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *Current Cardiology Reports* 2009; 11: 231-8.

Geiser EA, Ariet M, Conetta DA, Lupkiewicz SM, Christie LG, Conti CR. Dynamic three-dimensional echocardiographic reconstruction of the intact human left ventricle: technique and initial observations in patients. *American Heart Journal* 1982; 103: 1056-65.

Gerlach N (2009) Referenzwerterstellung für die Simpson-Scheibchensummations-Methode und Untersuchung des Einflusses einer zusätzlich zu Pimobendan und Furosemid verabreichten Angiotensin-converting-Enzym-Therapie auf die Entwicklung selektiver Ultraschallparameter bei Hunden mit dekompensierter Mitralklappenendokardiose. München, Univ., Diss., 2009

Ginzton LE, Kulick D. Mitral valve e-point septal separation as an indicator of ejection fraction in patients with reversed septal motion. *Chest* 1985; 88: 429-31.

Gooding JP, Robinson WF, Mews GC. Echocardiographic assessment of left ventricular dimensions in clinically normal English cocker spaniels. *American Journal of Veterinary Research* 1986; 47: 296-300.

Gott PH, Roselle HA, Crampton RS. The athletic heart syndrome: Five-year cardiac evaluation of a champion athlete. *Archives of Internal Medicine* 1968; 122: 340-4.

Gutiérrez-Chico JL, Zamorano JL, Pérez de Isla L, Orejas M, Almería C, Rodrigo JL, Ferreirós J, Serra V, Macaya C. Comparison of left ventricular volumes and ejection fractions measured by three-dimensional echocardiography versus by two-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance in patients with various cardiomyopathies. *The American Journal of Cardiology* 2005; 95: 809-13.

Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, Sahn DJ, Schiller NB, Tajik A, Teichholz LE. Report of the American Society of Echocardiography Committee on nomenclature and standards in two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1980; 62: 212-7.

Herrtage M. Echocardiographic measurements in the normal Boxer. *Proceedings of European Soc. Veterinary Intern. Medicine* 1994;

Holler PJ, Wess G. Sphericity Index and E-Point-to-Septal-Separation (EPSS) to Diagnose Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2014; 28: 123-9.

Holt J, Rhode E, Kines H. Ventricular volumes and body weight in mammals. *American Journal of Physiology--Legacy Content* 1968; 215: 704-15.

Horn PS, Pesce AJ. Reference intervals: an update. *Clinica Chimica Acta* 2003; 334: 5-23.

Horn PS, Pesce AJ (2005) Reference intervals: a user's guide. American Association for Clinical Chemistry, Incorporated

Jacobs JP, Burke RP, Quintessenza JA, Mavroudis C. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: ventricular septal defect. *The Annals of Thoracic Surgery* 69 2000: 25-35.

Jenkins C, Bricknell K, Marwick TH. Use of real-time three-dimensional

echocardiography to measure left atrial volume: comparison with other echocardiographic techniques. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2005; 18: 991-7.

Jenkins C, Bricknell K, Chan J, Hanekom L, Marwick TH. Comparison of two- and three-dimensional echocardiography with sequential magnetic resonance imaging for evaluating left ventricular volume and ejection fraction over time in patients with healed myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology* 2007; 99: 300-6.

June A. Boon M (2011) *Veterinary Echocardiography*. John Wiley & Sons

Kirberger RM. Mitral valve E point to ventricular septal separation in the dog. *J S Afr Vet Assoc* 1991; 62: 163-6.

Kittleson MD, Keene B, Pion PD, Loyer CG. Results of the Multicenter Spaniel Trial (MUST): Taurine-and Carnitine-Responsive Dilated Cardiomyopathy in American Cocker Spaniels With Decreased Plasma Taurine Concentration. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1997; 11: 204-11.

Kittleson MD, Kienle RD (1998) *Small animal cardiovascular medicine*. Mosby

Koch J, Pedersen H, Jensen AL, Flagstad A. M-mode Echocardiographic Diagnosis of Dilated Cardiomyopathy in Giant Breed Dogs. *Journal of Veterinary Medicine Series A* 1996; 43: 297-304.

Kogure K. Pathology of chronic mitral valvular disease in the dog. *Nihon juigaku zasshi. The Japanese journal of veterinary science* 1980; 42: 323.

Kuroda T, Seward JB, Rumberger JA, Yanagi H, TAJIK AJ. Left Ventricular Volume and Mass: Comparative Study of Two-Dimensional Echocardiography and Ultrafast Computed Tomography. *Echocardiography* 1994; 11: 1-9.

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2005; 18: 1440-63.

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St. John Sutton M, Stewart W (2006) Recommendations for chamber quantification. 79-108

Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2015; 28: 1-39.e14.

Lee B-H, Dukes-McEwan J, French AT, Corcoran BM. Evaluation of a Novel Doppler Index of Combined Systolic and Diastolic Myocardial Performance in Newfoundland Dogs with Familial Prevalence of Dilated Cardiomyopathy. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 2002; 43: 154-65.

Lehtinen SM WM, Häggström J, Lohi H. Breed-specific reference ranges for echocardiography in Salukis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2015; 29: 423-83.

Ljungvall I, Höglund K, Carnabuci C, Tidholm A, Häggström J. Assessment of Global and Regional Left Ventricular Volume and Shape by Real-Time 3-Dimensional Echocardiography in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2011; 25: 1036-43.



Lombard CW. Normal values of the canine M-mode echocardiogram. *Am J Vet Res* 1984; 45: 2015-8.

Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies an American heart association scientific statement from the council on clinical cardiology, heart failure and transplantation committee; quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups; and council on epidemiology and prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807-16.

Martin M, Stafford Johnson M, Celona B. Canine dilated cardiomyopathy: a retrospective study of signalment, presentation and clinical findings in 369 cases. *Journal of Small Animal Practice* 2009; 50: 23-9.

Massie BM, Schiller NB, Ratshin RA, Parmley WW. Mitral-septal separation: New echocardiographic index of left ventricular function. *The American Journal of Cardiology* 1977; 39: 1008-16.

Mathew J, Swaminathan M, Ayoub C (2010) Clinical manual and review of transesophageal echocardiography. McGraw Hill Professional

Meurs KM, Spier AW, Miller MW, Lehmkuhl L, Towbin JA. Familial ventricular arrhythmias in boxers. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1999; 13: 437-9.

Meurs KM, Fox PR, Norgard M, Spier AW, Lamb A, Koplitz SL, Baumwart RD. A prospective genetic evaluation of familial dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2007; 21: 1016-20.

Meyer J, Wefstaedt P, Dziallas P, Beyerbach M, Nolte I, Hungerbühler SO. Assessment of left ventricular volumes by use of one-, two-, and three-dimensional echocardiography versus magnetic resonance imaging in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research* 2013; 74: 1223-30.

Morbach C, Lin BA, Sugeng L. Clinical application of three-dimensional echocardiography. *Progress in cardiovascular diseases* 2014; 57: 19-31.

Morganroth J, Maron BJ, Henry WL, Epstein SE. Comparative left ventricular dimensions in trained athletes. *Annals of internal medicine* 1975; 82: 521-4.

Morrison SA, Moise N, Scarlett J, Mohammed H, Yeager AE. Effect of breed and body weight on echocardiographic values in four breeds of dogs of differing somatotype. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1992; 6: 220-4.

Nixon J, Saffer SI, Lipscono K, Blomqvist CG. Three-dimensional echoventriculography. *American Heart Journal* 1983; 106: 435-43.

O'Grady MR, Bonagura JD, Powers JD, Herring DS. Quantitative Cross-Sectional Echocardiography in the Normal Dog. *Veterinary Radiology* 1986; 27: 34-49.

O'Grady MR, O'Sullivan ML. Dilated cardiomyopathy: an update. *Veterinary clinics of North America: small animal practice* 2004; 34: 1187-207.

Olsen LH, Fredholm M, Pedersen HD. Epidemiology and inheritance of mitral valve prolapse in Dachshunds. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1999; 13: 448-56.

Oyama MA, Sisson DD. Assessment of Cardiac Chamber Size Using Anatomic M-Mode. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 2005; 46: 331-6.

Page A, Edmunds G, Atwell R. Echocardiographic values in the Greyhound. *Australian veterinary journal* 1993; 70: 361-4.

Pandian NG, Roelandt JOS, Nanda NC, Sugeng L, Cao Q-L, Azevedo J, Schwartz SL, Vannan MA, Ludomirski A, Marx G, Vogel M. Dynamic Three-Dimensional Echocardiography. *Echocardiography* 1994; 11: 237-59.

Pape LA, Price JM, Alpert JS, Rippe J. Hemodynamics and left ventricular function: a comparison between adult racing greyhounds and greyhounds completely untrained from birth. *Basic research in cardiology* 1986; 81: 417-24.

Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2010; 121: 692-705.

Pomerance A, Whitney JC. Heart valve changes common to man and dog: a comparative study. *Cardiovasc. Res.* 1970; 4: 61-6.

Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2002; 15: 167-84.

Reynolds CA, Brown DC, Rush JE, Fox PR, Nguyenba TP, Lehmkuhl LB, Gordon SG, Kellihan HB, Stepien RL, Lefbom BK, Kate Meier C, Oyama MA. Prediction of first onset of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease: The PREDICT cohort study. *Journal of Veterinary Cardiology* 2012; 14: 193-202.

Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-83.

Sandler H, Dodge HT. The use of single plane angiocardiograms for the calculation of left ventricular volume in man. *American Heart Journal* 1968; 75: 325-34.

Schmidt-Nielsen K (1984) *Scaling: why is animal size so important?* Cambridge University Press

Seckerdieck M, Holler P, Smets P, Wess G. Simpson's method of discs in Salukis

and Whippets: Echocardiographic reference intervals for end-diastolic and end-systolic left ventricular volumes. *Journal of Veterinary Cardiology* 2015; 17: 271-81.

Serres F, Chetboul V, Tissier R, Poujol L, Gouni V, Carlos Sampedrano C, Pouchelon JL. Comparison of 3 Ultrasound Methods for Quantifying Left Ventricular Systolic Function: Correlation with Disease Severity and Prognostic Value in Dogs with Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2008; 22: 566-77.

Sisson DD, Daniel GB, Twardock AR. Comparison of left ventricular ejection fractions determined in healthy anesthetized dogs by echocardiography and gated equilibrium radionuclide ventriculography. *Am J Vet Res* 1989; 50: 1840-7.

Smets P, Daminet S, Wess G. Simpson's Method of Discs for Measurement of Echocardiographic End-Diastolic and End-Systolic Left Ventricular Volumes: Breed-Specific Reference Ranges in Boxer Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2014; 28: 116-22.

Snyder PS, Sato T, Atkins CE. A comparison of echocardiographic indices of the nonracing, healthy greyhound to reference values from other breeds. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 1995; 36: 387-92.

Stephenson HM, Fonfara S, López-Alvarez J, Cripps P, Dukes-McEwan J. Screening for Dilated Cardiomyopathy in Great Danes in the United Kingdom. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2012; 26: 1140-7.

Steudemann C, Bauersachs S, Weber K, Wess G. Detection and comparison of microRNA expression in the serum of Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy and healthy controls. *BMC veterinary research* 2013; 9: 1.

Stolzmann P, Scheffel H, Trindade PT, Plass AR, Husmann L, Leschka S, Genoni M, Marincek B, Kaufmann PA, Alkadhi H. Left Ventricular and Left Atrial Dimensions and Volumes: Comparison Between Dual-Source CT and

Echocardiography. Investigative Radiology 2008; 43: 284-9.

Summerfield NJ, Boswood A, O'Grady MR, Gordon SG, Dukes-McEwan J, Oyama MA, Smith S, Patteson M, French AT, Culshaw GJ, Braz-Ruivo L, Estrada A, O'Sullivan ML, Loureiro J, Willis R, Watson P. Efficacy of Pimobendan in the Prevention of Congestive Heart Failure or Sudden Death in Doberman Pinschers with Preclinical Dilated Cardiomyopathy (The PROTECT Study). Journal of Veterinary Internal Medicine 2012; 26: 1337-49.

Swenson L, Häggström J, Kvart C, Juneja R. Relationship between parental cardiac status in Cavalier King Charles spaniels and prevalence and severity of chronic valvular disease in offspring. Journal of the American Veterinary Medical Association 1996; 208: 2009-12.

Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. The American Journal of Cardiology 1976; 37: 7-11.

Thomas WP, Gaber CE, Jacobs GJ, Kaplan PM, Lombard CW, Moise N, Moses BL. Recommendations for Standards in Transthoracic Two-Dimensional Echocardiography in the Dog and Cat. Journal of Veterinary Internal Medicine 1993; 7: 247-52.

Thomson HL, Enriquez-Sarano M. Echocardiographic assessment of mitral regurgitation. Cardiology in review 2001; 9: 210-6.

Tidholm A, Jönsson L. A retrospective study of canine dilated cardiomyopathy (189 cases). J Am Anim Hosp Assoc 1996; 33: 544-50.

Tidholm A, Häggström J, Borgarelli M, Tarducci A. Canine idiopathic dilated cardiomyopathy. Part I: aetiology, clinical characteristics, epidemiology and pathology. The Veterinary Journal 2001; 162: 92-107.

Tidholm A, Jönsson L. Histologic characterization of canine dilated cardiomyopathy. *Veterinary Pathology Online* 2005; 42: 1-8.

Tidholm A, Westling AB, Höglund K, Ljungvall I, Häggström J. Comparisons of 3-, 2-Dimensional, and M-Mode Echocardiographical Methods for Estimation of Left Chamber Volumes in Dogs with and without Acquired Heart Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2010; 24: 1414-20.

Van den Brom W, Stokhof A. Radionuclide angiocardiology in the normal dog: equilibrium studies. *Research in veterinary science* 1989; 47: 333-7.

Visser LC, Scansen BA, Schober KE, Bonagura JD. Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in conscious healthy dogs: repeatability and reference intervals. *J Vet Cardiol* 2015; 17: 83-96.

Vollmar A. Kardiologische untersuchungen beim Deerhound, referenzwerte für die echodiagnostik. *Kleintierpraxis* 1998; 43: 497-508.

Vollmar AC. Echocardiographic measurements in the Irish wolfhound: reference values for the breed. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999; 35: 271-7.

Vollmar AC. The prevalence of cardiomyopathy in the Irish wolfhound: a clinical study of 500 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2000; 36: 125-32.

Wang X-F, Deng Y-B, Nanda NC, Deng J, Miller AP, Xie M-X. Live Three-Dimensional Echocardiography: Imaging Principles and Clinical Application. *Echocardiography* 2003; 20: 593-604.

Wess G, Javornik A, Keller L, Hartmann K (2007) Differences in systolic function between small and large breed dogs with myxomatous mitral valve degeneration assessed by myocardial strain and strain rate measurements. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 590-

Wess G, Simak J, Mahling M, Hartmann K. Cardiac troponin I in Doberman Pinschers with cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2010a; 24: 843-9.

Wess G, Mäurer J, Simak J, Hartmann K. Use of Simpson's Method of Disc to Detect Early Echocardiographic Changes in Doberman Pinschers with Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2010b; 24: 1069-76.

Wess G, Schulze A, Butz V, Simak J, Killich M, Keller L, Maeurer J, Hartmann K. Prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers in various age groups. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2010c; 24: 533-8.

Wess G, Butz V, Mahling M, Hartmann K. Evaluation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a diagnostic marker of various stages of cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *American Journal of Veterinary Research* 2011; 72: 642-9.

West GB, Brown JH, Enquist BJ. The fourth dimension of life: fractal geometry and allometric scaling of organisms. *science* 1999; 284: 1677-9.

Wood S (2006) Generalized additive models: an introduction with R. CRC press

Wyatt HL, Meerbaum S, Heng MK, Gueret P, Corday E. Cross-sectional echocardiography III. Analysis of mathematic models for quantifying volume of symmetric and asymmetric left ventricles. *American Heart Journal* 1980a; 100: 821-8.

Wyatt HL, Heng MK, Meerbaum S, Gueret P, Hestenes J, Dula E, Corday E. Cross-sectional echocardiography. II. Analysis of mathematic models for quantifying volume of the formalin-fixed left ventricle. *Circulation* 1980b; 61: 1119-25.

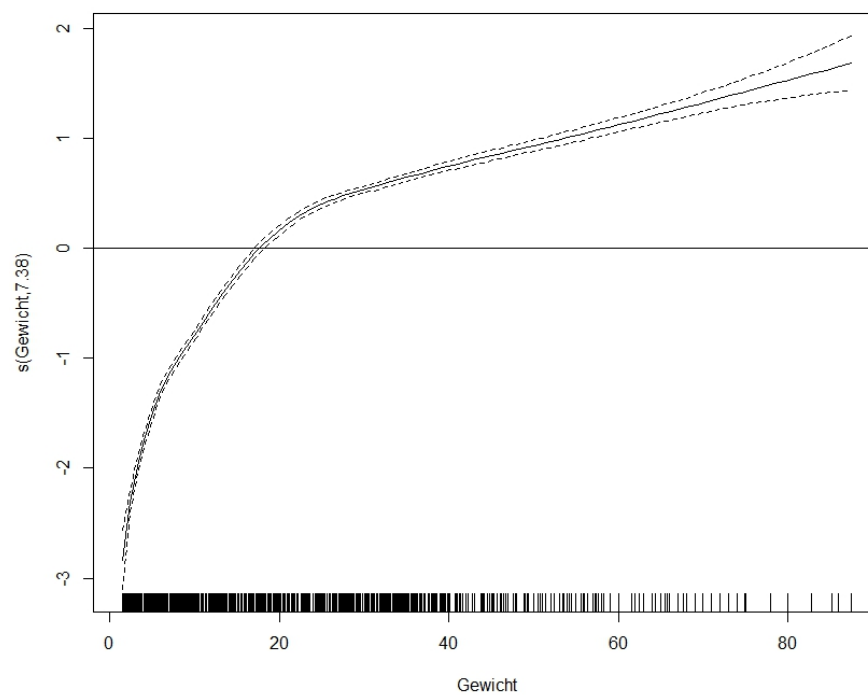
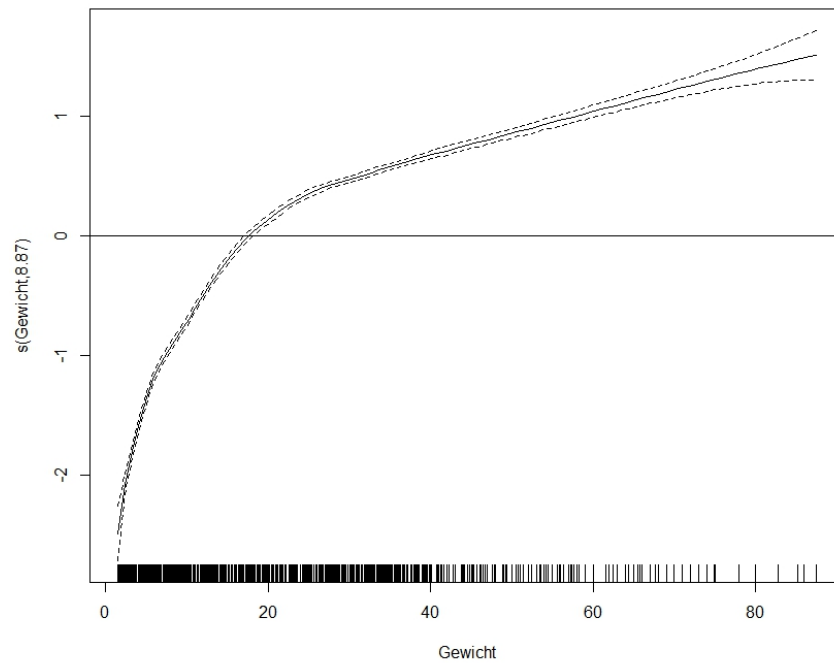
Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H. Recommendations for

---

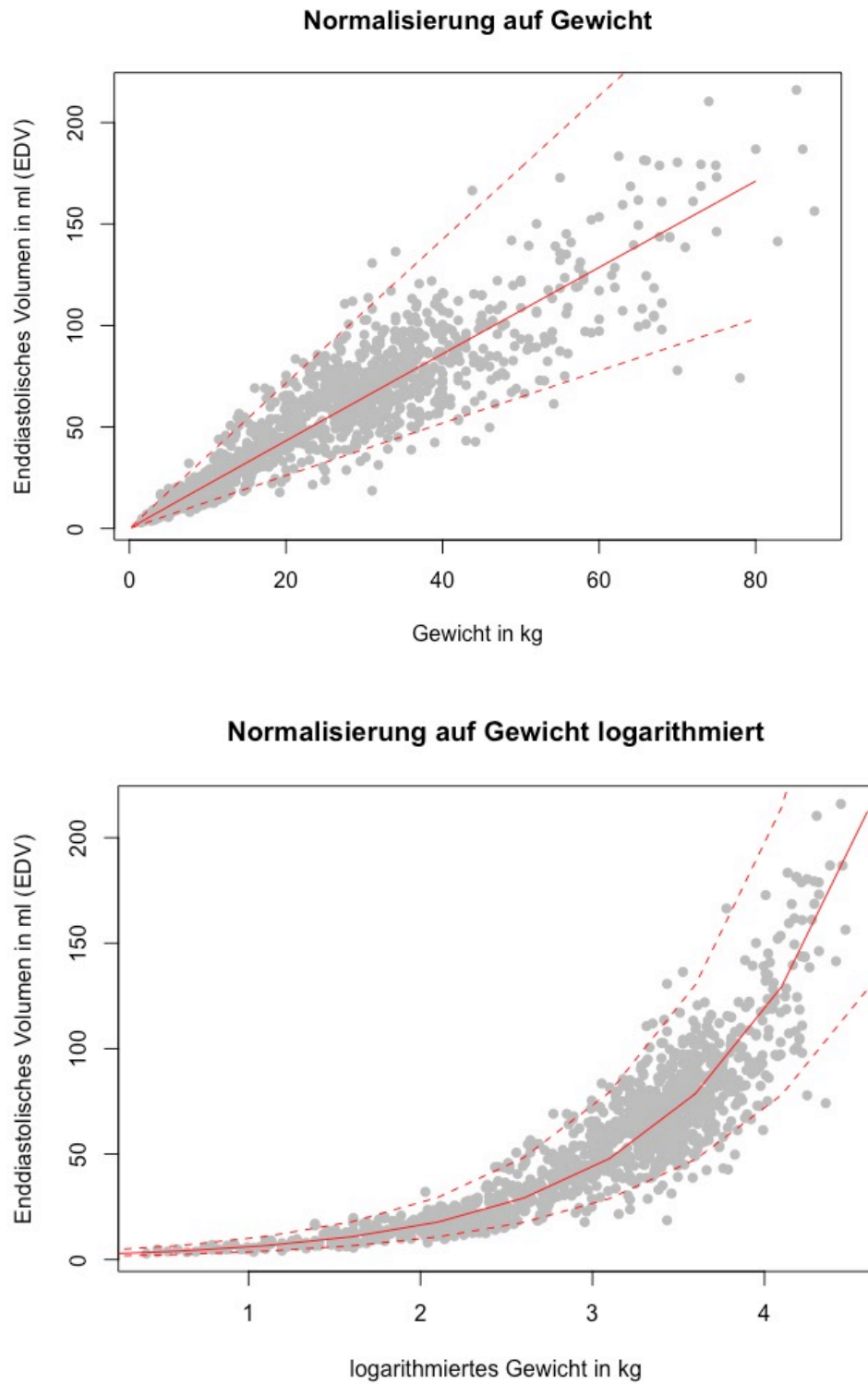
evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography 2003; 16: 777-802.



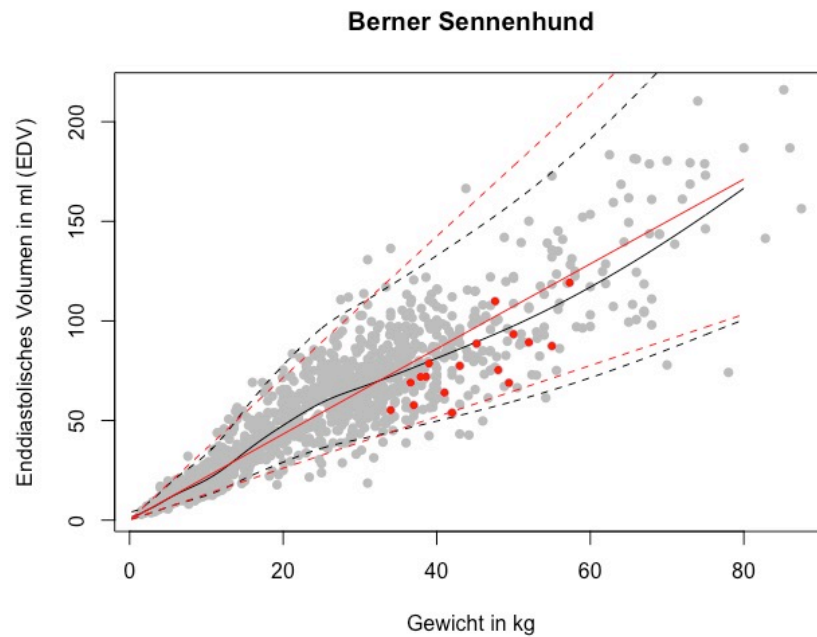
## IX. ANHANG



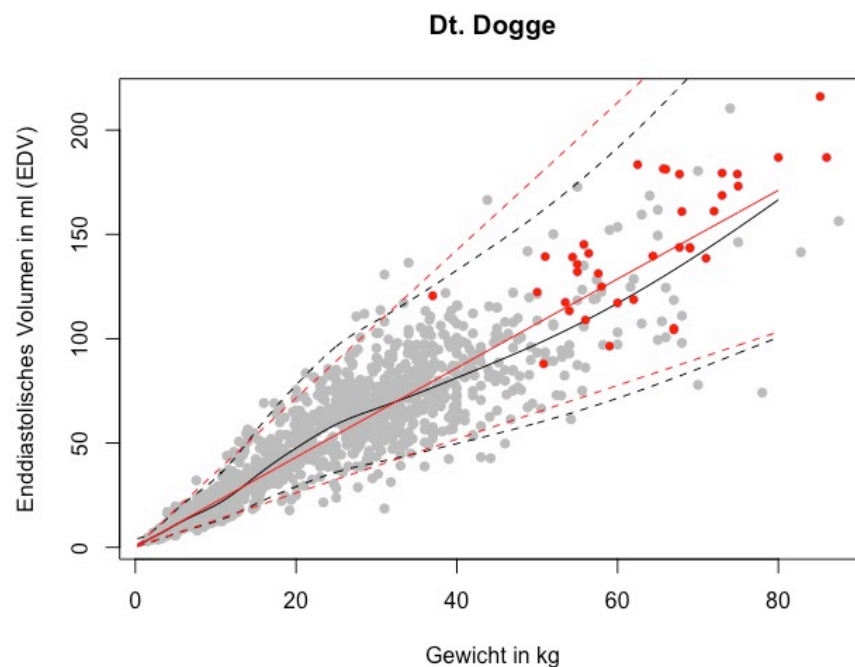
**Abbildung 22:** Graphische Darstellung des glattes Gewichtseffekts auf das logarithmierte linksventrikuläre Volumen in der Diastole (oben) und in der Systole (unten). Der Intercept beträgt hierbei 3,72 (Diastole) bzw. 7,38 (Systole).



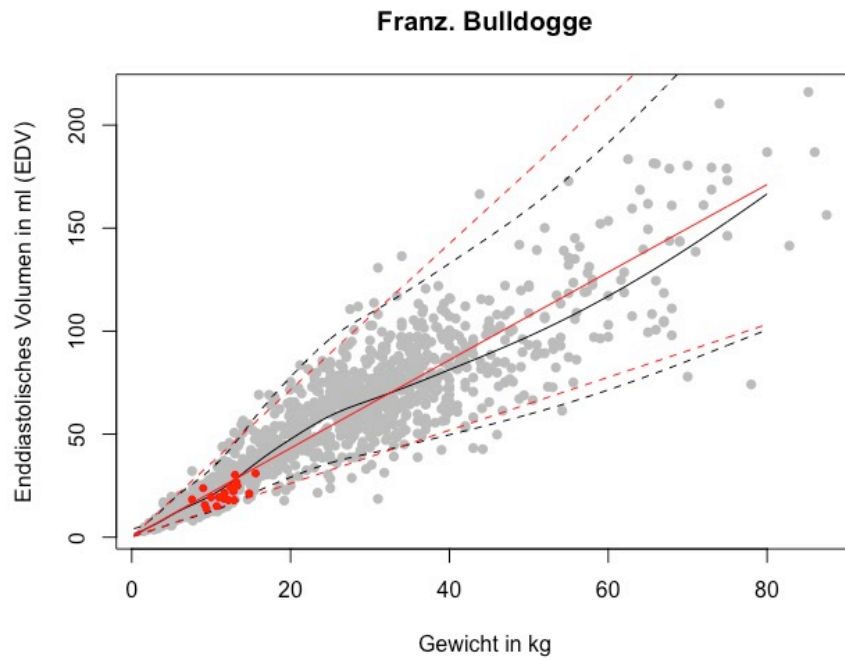
**Abbildung 23:** Graphische Darstellung der linearen Regression mit den Bezugsgrößen Gewicht in Kilogramm und logarithmiertes Gewicht in Kilogramm.



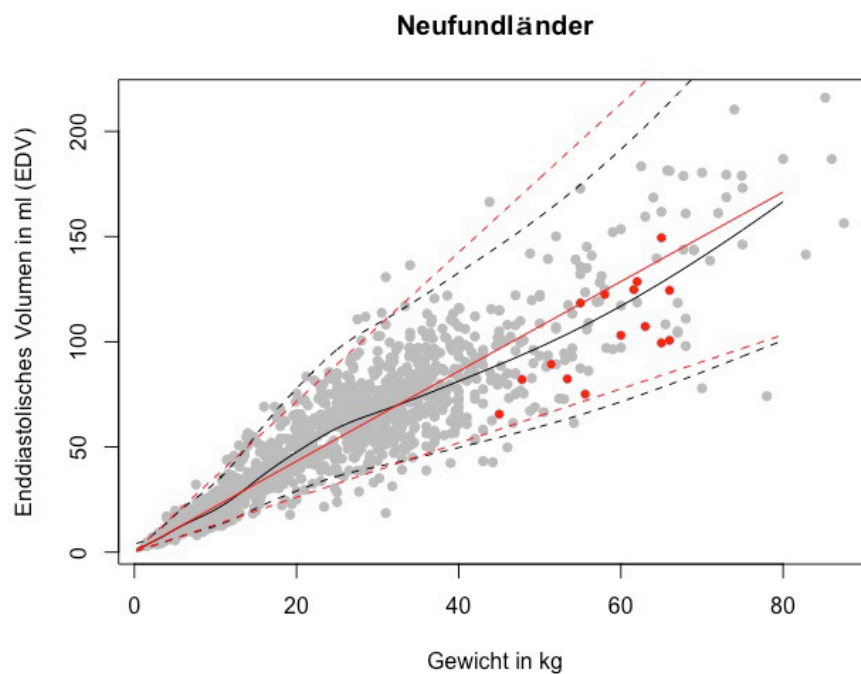
**Abbildung 24:** Graphische Darstellung und Vergleich der Rasse Berner Sennenhund zum Referenzintervall für die Gruppe 2. Dargestellt ist der Referenzbereich für das enddiastolische Volumen in ml (schwarze Linien); die roten Punkte stellen die Patienten der Rasse Berner Sennenhund dar.



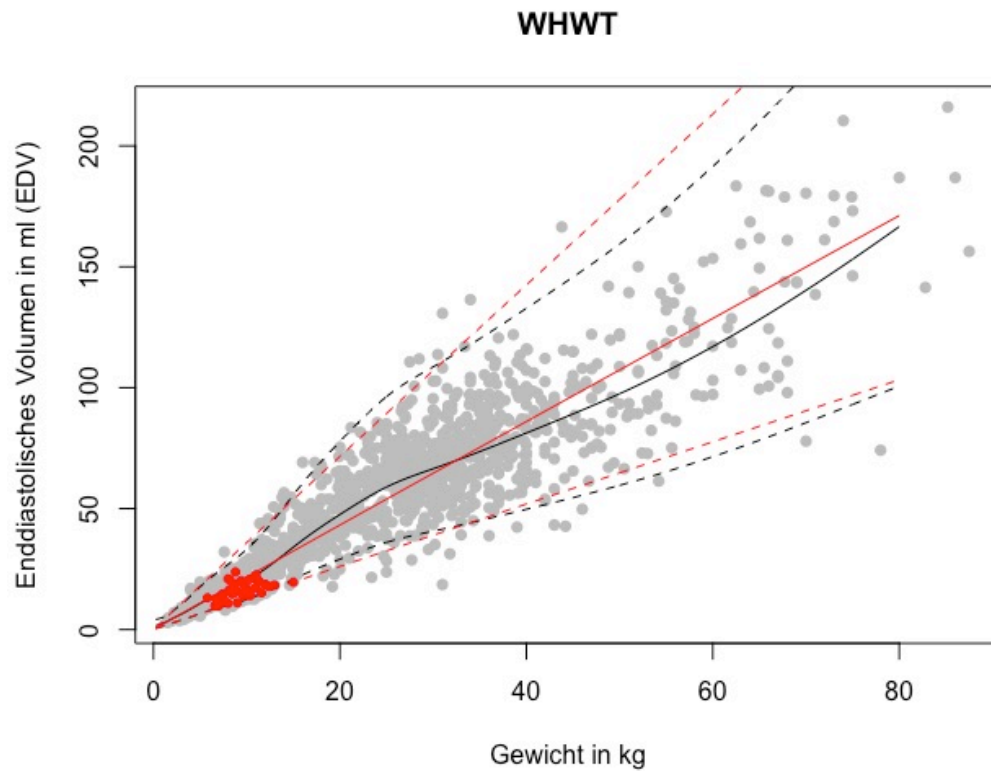
**Abbildung 25:** Graphische Darstellung und Vergleich der Rasse Deutsche Dogge zum Referenzintervall für die Gruppe 2. Dargestellt ist der Referenzbereich für das enddiastolische Volumen in ml (schwarze Linien); die roten Punkte stellen die Patienten der Rasse Deutsche Dogge dar.



**Abbildung 26:** Graphische Darstellung und Vergleich der Rasse Französische Bulldogge zum Referenzintervall für die Gruppe 2. Dargestellt ist der Referenzbereich für das enddiastolische Volumen in ml (schwarze Linien); die roten Punkte stellen die Patienten der Rasse Französische Bulldogge dar.



**Abbildung 27:** Graphische Darstellung und Vergleich der Rasse Neufundländer zum Referenzintervall für die Gruppe 2. Dargestellt ist der Referenzbereich für das enddiastolische Volumen in ml (schwarze Linien); die roten Punkte stellen die Patienten der Rasse Neufundländer dar.



**Abbildung 28:** Graphische Darstellung und Vergleich der Rasse West Highland White Terrier zum Referenzintervall für die Gruppe 2. Dargestellt ist der Referenzbereich für das enddiastolische Volumen in ml (schwarze Linien); die roten Punkte stellen die Patienten der Rasse West Highland White Terrier dar.

## **X. DANKSAGUNG**

Herzlich bedanken möchte ich mich bei:

- Priv.-Doz. Dr. Gerhard Wess, meinem Betreuer und Doktorvater, für die Möglichkeit in der Abteilung für Kardiologie arbeiten und promovieren zu dürfen, sowie für die Unterstützung, die fachliche Expertise und die praktische Ausbildung
- dem gesamten Kardioteam, insbesondere Anna, Flo und Julia, dass ihr meine Zeit in der Kardio so schön und ereignisreich gemacht habt
- Maria für unzähliges Beantworten meiner Fragen und geduldige Zuhörerin in allen kritischen Lagen
- Alex, für die statistische Hilfestellung
- Charly; du bist einfach immer für mich da
- Olaf, meinem ersten Praktikumsbetreuer, der maßgeblich dazu beigetragen hat, dass ich überhaupt Tiermedizin studiert habe
- meinen Eltern, ohne deren Unterstützung das Projekt Promotion nicht zustande gekommen wäre
- Ursi, für das Korrekturlesen
- Eli, Janosch, Lilly, Emmy, und allen anderen tapferen Übungshunden
- und zu guter Letzt Philipp, für Alles!